



DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(51) Classification internationale des brevets ⁶ :C07C 391/02, C07D 213/80, A61K 33/04,
7/40, C07D 335/06, 409/12

A1

(11) Numéro de publication internationale:

WO 99/65872

(43) Date de publication internationale: 23 décembre 1999 (23.12.99)

(21) Numéro de la demande internationale: PCT/FR99/01389

(22) Date de dépôt international: 11 juin 1999 (11.06.99)

(30) Données relatives à la priorité:
98/07439 12 juin 1998 (12.06.98) FR(71) Déposant (pour tous les Etats désignés sauf US): GALDERMA
RESEARCH & DEVELOPMENT, S.N.C. [FR/FR]; 635,
route des Lucioles, Sophia Antipolis, F-06560 Valbonne
(FR).

(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants (US seulement): BERNARDON,
Jean-Michel [FR/FR]; 21, chemin Plan Bergier, F-06650
Le Rouret (FR). DIAZ, Philippe [FR/FR]; Le Jardin
Saint-Antoine, 241, route de Saint-Antoine, F-06200 Nice
(FR).(74) Mandataire: TEZIER HERMAN, Béatrice; L'Oréal - D.P.I., 6,
rue Bertrand Sincholle, F-92585 Clichy Cedex (FR).(81) Etats désignés: AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR,
BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GD,
GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP,
KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK,
MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG,
SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU,
ZA, ZW, brevet ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL,
SZ, UG, ZW), brevet eurasién (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD,
RU, TJ, TM), brevet européen (AT, BE, CH, CY, DE, DK,
ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), brevet
OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR,
NE, SN, TD, TG).

Publiée

Avec rapport de recherche internationale.

(54) Title: DIARYLSELENIDE COMPOUNDS AND THEIR USE IN HUMAN OR VETERINARY MEDICINE AND IN COSMETICS

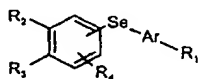
(54) Titre: COMPOSES DIARYLSELENURES ET LEUR UTILISATION EN MEDECINE HUMAINE OU VETERINAIRE AINSI
QU'EN COSMETOLOGIE

(57) Abstract

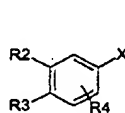
The invention concerns novel diarylselenide compounds corresponding to the general formula (I) and the use thereof in pharmaceutical compositions in human or veterinary medicine (in the treatment of dermatological, rheumatic, cardiovascular and ophthalmologic pathologies in particular), or in cosmetic compositions.

(57) Abrégé

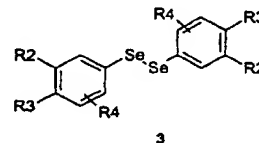
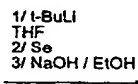
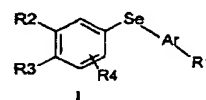
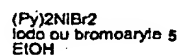
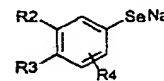
L'invention concerne de nouveaux composés diarylsélénures qui présentent comme formule générale (I) ainsi que l'utilisation de ces derniers dans des compositions pharmaceutiques destinées à un usage en médecine humaine ou vétérinaire (affections dermatologiques, rhumatismales, respiratoires, cardiovasculaires et ophtalmologiques notamment), ou bien encore dans des compositions cosmétiques.



(I)



X = Br, I.

NaBH₄,
EtOH

UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION

Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publiant des demandes internationales en vertu du PCT.

AL	Albanie	ES	Espagne	LS	Lesotho	SI	Slovénie
AM	Arménie	FI	Finlande	LT	Lituanie	SK	Slovaquie
AT	Autriche	FR	France	LU	Luxembourg	SN	Sénégal
AU	Australie	GA	Gabon	LV	Lettonie	SZ	Swaziland
AZ	Azerbaïdjan	GB	Royaume-Uni	MC	Monaco	TD	Tchad
BA	Bosnie-Herzégovine	GE	Géorgie	MD	République de Moldova	TG	Togo
BB	Barbade	GH	Ghana	MG	Madagascar	TJ	Tadjikistan
BE	Belgique	GN	Guinée	MK	Ex-République yougoslave de Macédoine	TM	Turkménistan
BF	Burkina Faso	GR	Grèce	ML	Mali	TR	Turquie
BG	Bulgarie	HU	Hongrie	MN	Mongolie	TT	Trinité-et-Tobago
BJ	Bénin	IE	Irlande	MR	Mauritanie	UA	Ukraine
BR	Brésil	IL	Israël	MW	Malawi	UG	Ouganda
BY	Bélarus	IS	Islande	MX	Mexique	US	Etats-Unis d'Amérique
CA	Canada	IT	Italie	NE	Niger	UZ	Ouzbékistan
CF	République centrafricaine	JP	Japon	NL	Pays-Bas	VN	Viet Nam
CG	Congo	KE	Kenya	NO	Norvège	YU	Yougoslavie
CH	Suisse	KG	Kirghizistan	NZ	Nouvelle-Zélande	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	République populaire démocratique de Corée	PL	Pologne		
CM	Cameroun	KR	République de Corée	PT	Portugal		
CN	Chine	KZ	Kazakstan	RO	Roumanie		
CU	Cuba	LC	Sainte-Lucie	RU	Fédération de Russie		
CZ	République tchèque	LI	Liechtenstein	SD	Soudan		
DE	Allemagne	LK	Sri Lanka	SE	Suède		
DK	Danemark	LR	Libéria	SG	Singapour		
EE	Estonie						

**COMPOSES DIARYLSELENURES ET LEUR UTILISATION EN MEDECINE
HUMAINE OU VETERINAIRE AINSI QU'EN COSMETOLOGIE**

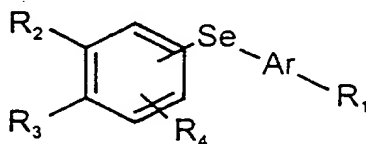
5 L'invention concerne, à titre de produits industriels nouveaux et utiles, des composés diarylsélénures. Elle concerne également l'utilisation de ces nouveaux composés dans des compositions pharmaceutiques destinées à un usage en médecine humaine ou vétérinaire, ou bien encore dans des compositions cosmétiques.

10

Les composés selon l'invention ont une activité marquée dans les domaines de la différenciation et de la prolifération cellulaire, et trouvent des applications plus particulièrement dans le traitement topique et systémique des affections dermatologiques liées à un désordre de la kératinisation, des affections
15 dermatologiques (ou autres) à composante inflammatoire et/ou immunoallergique, et des proliférations dermiques ou épidermiques qu'elles soient bénignes ou malignes. Ces composés peuvent en outre être utilisés dans le traitement des maladies de dégénérescence du tissu conjonctif, pour lutter contre le vieillissement de la peau, qu'il soit photoinduit ou chronologique,
20 et traiter les troubles de la cicatrisation. Ils trouvent par ailleurs une application dans le domaine ophtalmologique, notamment dans le traitement des cornéopathies.

On peut également utiliser les composés selon l'invention dans des
25 compositions cosmétiques pour l'hygiène corporelle et capillaire.

La présente invention concerne des composés qui peuvent être représentés par la formule générale (I) suivante :



(I)

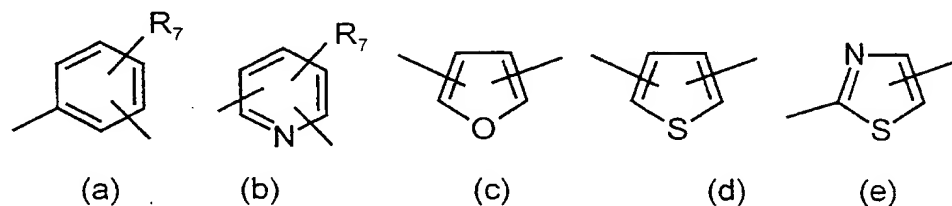
30

dans laquelle :

- R_1 représente : (i) le radical $-CH_3$
- (ii) le radical $-CH_2-O-R_5$
- (iii) le radical $-COR_6$

5 R_5 et R_6 ayant les significations données ci-après,

- Ar représente un radical choisi parmi les radicaux de formules (a)-(e) suivantes :



10

R_7 ayant la signification donnée ci-après,

- R_2 et R_3 identiques ou différents indépendamment représentent un radical
15 choisi parmi :

- (i) un atome d'hydrogène,
- (ii) un radical choisi parmi les radicaux tertibutyle, 1-méthylcyclohexyl, ou 1-Adamantyl,

(iii) un radical $-OR_8$, R_8 ayant la signification donnée ci-après,

20 (iv) un radical polyéther,

étant entendu qu'au moins un des radicaux R_2 ou R_3 représentent un radical (ii),

- R_2 et R_3 pris ensemble peuvent former avec le cycle aromatique adjacent un cycle saturé à 5 ou 6 chaînons éventuellement substitué par des groupes
25 méthyles et / ou éventuellement interrompu par un atome d'oxygène ou de soufre,

- R_4 représente un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un radical alkyle inférieur, un radical OR_9 , un radical polyéther, ou un radical COR_{10} ,

30 R_9 et R_{10} ayant les significations données ci-après,

-R₅ représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle inférieur, ou un radical COR₁₁

R₁₁ ayant la signification donnée ci-après,

5

- R₆ représente un radical choisi parmi :

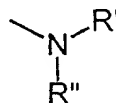
(i) un atome d'hydrogène,

(ii) un radical alkyle inférieur,

(iii) un radical OR₁₂

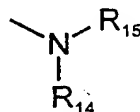
10 R₁₂ ayant la signification donnée ci-après,

(iv) un radical de formule



R' et R'' ayant les significations données ci-après,

15 - R₇ représente un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un radical alkyle inférieur, un radical nitro, un radical OR₁₃, un radical polyéther ou un radical de formule suivante :



20 R₁₃, R₁₄, R₁₅ ayant les significations données ci-après,

- R₈ représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle inférieur, un radical aryle éventuellement substitué, un radical aralkyle éventuellement substitué, un radical monohydroxyalkyle ou polyhydroxyalkyle, ou un radical acyle inférieur,

25

- R₉ représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle inférieur, un radical aryle éventuellement substitué, un radical aralkyle éventuellement substitué, un radical monohydroxyalkyle ou polyhydroxyalkyle, un radical acyle inférieur, un radical -(CH₂)_n-COOR₁₆, ou un radical -(CH₂)_n-X,

n, R₁₆ et X ayant les significations données ci-après,

- R₁₀ et R₁₁, identiques ou différents, représentent un radical alkyle inférieur,
- 5 - R₁₂ représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle inférieur, un radical aryle ou aralkyle éventuellement substitué, un radical monohydroxyalkyle ou un radical polyhydroxyalkyle,
- R' et R'', identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène, un
10 radical alkyle inférieur, un radical aryle éventuellement substitué, ou un reste d'acide aminé,
ou encore R' et R'' pris ensemble peuvent former avec l'atome d'azote un hétérocycle,
- 15 - R₁₃ représente un atome d'hydrogène, ou un radical alkyle inférieur,
- R₁₄ et R₁₅, identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène, ou un radical alkyle inférieur,
- 20 - R₁₆ représente un atome d'hydrogène, ou un radical alkyle inférieur,
- n représente un entier compris entre 1 et 12 inclus,
- X représente un atome d'halogène,

L'invention vise également les sels des composés de formule (I) lorsque R₁
25 représente une fonction acide carboxylique et les isomères géométriques et optiques desdits composés de formule (I).

Lorsque les composés selon l'invention se présentent sous forme de sels, il s'agit de préférence de sels d'un métal alcalin ou alcalino-terreux, ou encore de zinc ou d'une amine organique.

30 Selon la présente invention on entend par radical alkyle inférieur un radical ayant de 1 à 6 atomes de carbone et de préférence les radicaux méthyle, éthyle, isopropyle, butyle et tertiobutyle.

Par radical monohydroxyalkyle, on entend un radical ayant de 1 à 6 atomes de carbone, notamment un radical 2-hydroxyéthyle, 2-hydroxypropyle ou 3-hydroxypropyle, le radical monohydroxyalkyle pouvant être protégé sous forme d'acétyle ou de tert-butyldiméthylsilyle

Par radical polyhydroxyalkyle, on entend un radical contenant de 2 à 6 atomes de carbone et de 2 à 5 groupes hydroxyles tels que notamment les radicaux 2,3-dihydroxypropyle, 2,3,4-trihydroxybutyle, 2,3,4,5-tétrahydroxypentyle ou le reste du pentaérythritol, les groupes hydroxyles pouvant être protégés sous forme d'acétyles ou de tert-butyldiméthylsilyles.

Par radical aryle éventuellement substitué, on entend un radical phényle éventuellement substitué par au moins un atome d'halogène, un hydroxyle optionnellement protégé sous la forme d'une fonction éther ou acétate, une fonction nitro, ou une fonction amino éventuellement substituée par un groupement alkyl ou acétyl.

Par radical aralkyle éventuellement substitué, on entend un radical benzyle ou un radical phénéthyle éventuellement substitué par au moins un atome d'halogène, un radical hydroxyle optionnellement protégé sous la forme d'une fonction éther ou acétate, une fonction nitro, ou une fonction amino éventuellement substituée par un groupement alkyl ou acétyl.

Par radical acyle inférieur, on entend un radical ayant de 1 à 4 atomes de carbone, et de préférence un radical acétyle ou propionyle.

Par reste d'acide aminé on entend un reste dérivant par exemple de l'un des 20 acides aminés de configuration L ou D constitutifs de protéines de mammifères.

Par hétérocycle, on entend de préférence un radical pipéridino, morpholino, pyrrolidino ou pipérazino, éventuellement substitué en position 4 par un radical alkyle en C₁-C₆ ou par un mono ou polyhydroxyalkyle tels que définis ci-dessus.

Par radical polyéther, on entend un radical ayant de 1 à 6 atomes de carbone et de 1 à 3 atomes d'oxygène ou de soufre, tels que les radicaux méthoxyméthyl éther, méthoxyéthoxyméthyl éther ou méthylthiométhyl éther.

Par atome d'halogène, on entend de préférence un atome de fluor, de chlore ou de brome.

Selon la présente invention, les composés de formule (I) plus particulièrement
5 préférés sont ceux pour lesquels l'une au moins et de préférence toutes les conditions ci-dessous sont respectées :

- R₁ représente un radical COR₆
- Ar représente un radical de formule (a) ou (b)
- R₂ ou R₃ représentent un radical adamantyle ou R₂ et R₃ pris ensemble
10 forment avec le cycle aromatique adjacent un cycle saturé à 5 ou 6 chaînons éventuellement substitué par des groupes méthyle et / ou éventuellement interrompu par un atome d'oxygène ou de soufre.

Parmi les composés de formule (I) ci-dessus rentrant dans le cadre de la
15 présente invention, on peut citer notamment les suivants :

- 4-(3,5,5,8,8-Pentaméthyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalen-2-ylselanyl)-benzoate d'éthyle,
- acide 4-(3,5,5,8,8-Pentaméthyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalen-2-ylselanyl)-benzoïque,
- 20 6-(3,5,5,8,8-Pentaméthyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalen-2-ylselanyl)-nicotinate d'éthyle,
- acide 6-(3,5,5,8,8-pentaméthyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphtalen-2-ylselanyl)-nicotinique,
- 6-(5,5,8,8-Tetraméthyl-3-propoxy-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalen-2-ylselanyl)-
25 nicotinate d'éthyle,
- acide 6-(5,5,8,8-Tetraméthyl-3-propoxy-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalen-2-ylselanyl)-nicotinique,
- acide 3-(4-tert-Butyl-phenylselanyl)-benzoïque,
- acide 6-(4-tert-Butyl-phenylselanyl)-nicotinique,
- 30 acide 4-(4-tert-Butyl-phenylselanyl)-benzoïque,
- acide 4-(4,4-Diméthyl-thiochroman-8-ylselanyl)-benzoïque,
- acide 3-(4,4-Diméthyl-thiochroman-8-ylselanyl)-benzoïque,

- acide 6-(4,4-Dimethyl-thiochroman-8-ylselanyl)-nicotinique,
acide 4-(5,5,8,8-Tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalen-2-ylselanyl)-
benzoïque,
acide 3-(5,5,8,8-Tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalen-2-ylselanyl)-
5 benzoïque,
acide 6-(5,5,8,8-Tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalen-2-ylselanyl)-
nicotinique,
acide 4-[5-Adamantan-1-yl-4-(2-methoxy-ethoxymethoxy)-2-methyl-
phenylselanyl]
10 -benzoïque,
acide 3-[5-Adamantan-1-yl-4-(2-methoxy-ethoxymethoxy)-2-methyl-
phenylselanyl]
-benzoïque,
acide 6-(4-Méthoxyéthoxyméthoxy-5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-
15 naphthalen-2-ylselanyl)-nicotinique,
acide 3-(4-Méthoxyéthoxyméthoxy-5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-
naphthalen-2-ylselanyl)-benzoïque,
acide 4-(4-Méthoxyéthoxyméthoxy-5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-
naphthalen-2-ylselanyl)-3-méthoxy-benzoïque,
20 acide 3-(4-Méthoxyéthoxyméthoxy-5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-
naphthalen-2-ylselanyl)-4-méthoxy-benzoïque,
acide 6-(4-Méthoxyméthoxy-5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphthalen-
2-ylselanyl)-nicotinique,
acide 6-(3-Méthoxyéthoxyméthoxy-5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-
25 naphthalen-2-ylselanyl)-nicotinique,
acide 2-(3-Méthoxyéthoxyméthoxy-5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-
naphthalen-2-ylselanyl)-nicotinique,
acide 4-(3-Méthoxyéthoxyméthoxy-5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-
naphthalen-2-ylselanyl)-benzoïque,
30 acide 3-(3-Méthoxyéthoxyméthoxy-5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-
naphthalen-2-ylselanyl)-benzoïque,
acide 6-(3,5-Di-tert-butyl-2-méthoxyméthoxy-phénylselanyl)-nicotinique,

- acide 2-(3,5-Di-tert-butyl-2-méthoxyméthoxy-phénylselanyl)-nicotinique,
acide 4-(3,5-Di-tert-butyl-2-méthoxyméthoxy-phénylselanyl)-benzoïque,
acide 3-(3,5-Di-tert-butyl-2-méthoxyméthoxy-phénylselanyl)-benzoïque,
acide 6-[4-adamantan-1-yl-3-benzyloxy-phenylselenalyl]-nicotinique,
5 acide 6-(3,5-Di-tert-butyl-2-benzyloxy-phénylselanyl)-nicotinique,
acide 3-méthoxy-4-(4-benzyloxy-5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthylnaphtalen-2-ylsélanyl)-benzoïque,
acide 4-(4-benzyloxy-5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthylnaphtalen-2-ylsélanyl)-benzoïque,
10 acide 6-(4-benzyloxy-5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthylnaphtalen-2-ylsélanyl)-nicotinique,
acide 3-méthoxy-4-(3-benzyloxy-5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthylnaphtalen-2-ylsélanyl)-benzoïque,
acide 6-(3-benzyloxy-5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthylnaphtalen-2-ylsélanyl)-nicotinique,
15 acide 4-(3-hexyloxy-5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthylnaphtalen-2-ylsélanyl)-3-méthoxy-benzoïque,
acide 6-(3-hexyloxy-5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthylnaphtalen-2-ylsélanyl)-nicotinique,
20 acide 4-(5-adamantan-1-yl-4-benzyloxy-2-méthyl-phenylselenalyl)-benzoïque,
acide 6-[3-(5-Hydroxy-pentyloxy)-5,5,8,8-tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalen-2-ylselanyl]- nicotinique,
4-(5,5,8,8-Tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalen-2-ylselanyl)-benzoate d'éthyle,
25 4-(3-Méthoxyéthoxyméthoxy-5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphthalen-2-ylselanyl)-benzoate d'éthyle,
4-(3-Hydroxy-5,5,8,8-tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalen-2-ylselanyl)-benzoate d'éthyle,

- acide 4-(3-Hydroxy-5,5,8,8-tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalen-2-ylselanyl)
-benzoïque,
6-(3-Méthoxyéthoxyméthoxy-5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphthalen-2-ylselanyl)-nicotinate d'éthyle,
5 6-(3-Hydroxy-5,5,8,8-tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalen-2-ylselanyl)-nicotinate d'éthyle,
acide 6-(3-Hydroxy-5,5,8,8-tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalen-2-ylselanyl)
10 -nicotinique,
6-[3-(3-Ethoxycarbonyl-propoxy)-5,5,8,8-tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalen-2-ylselanyl]-nicotinate d'éthyle,
acide 6-[3-(3-Carboxy-propoxy)-5,5,8,8-tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalen
15 -2-ylselanyl]- nicotinique,
4-[3-(3-Ethoxycarbonyl-propoxy)-5,5,8,8-tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalen-2-ylselanyl]-benzoate d'éthyle,
acide 4-[3-(3-Carboxy-propoxy)-5,5,8,8-tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalen
20 -2-ylselanyl]- benzoïque,
4-[3-(7-Methoxycarbonyl-heptyloxy)-5,5,8,8-tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalen-2-ylselanyl]-benzoate d'éthyle,
acide 4-[3-(7-Carboxy-heptyloxy)-5,5,8,8-tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalen-2-ylselanyl]- benzoïque,
25 6-[3-(7-Methoxycarbonyl-heptyloxy)-5,5,8,8-tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalen-2-ylselanyl]-nicotinate d'éthyle,
acide 6-[3-(7-Carboxy-heptyloxy)-5,5,8,8-tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalen-2-ylselanyl]- nicotinique,
6-[3-(2-Acetoxy-ethoxy)-5,5,8,8-tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalen-2-ylselanyl]- nicotinate d'éthyle,
30 acide 6-[3-(2-Hydroxy-ethoxy)-5,5,8,8-tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalen-2-ylselanyl]- nicotinique,

- 4-[3-(2-Acetoxy-ethoxy)-5,5,8,8-tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalen-2-ylselanyl]-benzoate d'éthyle,
acide 4-[3-(2-Hydroxy-ethoxy)-5,5,8,8-tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalen-2-ylselanyl]-benzoïque,
5 acide 6-(3-Adamantan-1-yl-4-methoxy-phenylselanyl)-nicotinique,
[6-(3,5,5,8,8-Pentamethyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalen-2-ylselanyl)-pyridin-3-yl]-methanol,
N-Ethyl-6-(3,5,5,8,8-pentamethyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalen-2-ylselanyl)-nicotinamide,
10 Morpholin-4-yl-[6-(3,5,5,8,8-pentamethyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalen-2-ylselanyl)-pyridin-3-yl]-methanone,
N-(4-Hydroxy-phenyl)-6-(3,5,5,8,8-pentamethyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalen-2-ylselanyl)-nicotinamide,
6-(3,5,5,8,8-Pentamethyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalen-2-ylselanyl)-pyridine-3-
15 carbaldehyde,

La présente invention a également pour objet les procédés de préparations des composés de formule (I), en particulier selon le schéma réactionnel donné à la figure 1.

- 20 Les dérivés de formule (I) peuvent être obtenus (FIG. 1) par une suite de réactions comprenant, l'action d'une base lithiée telle que le tBuLi sur le produit (2) dans un solvant comme le THF, suivie de l'addition de sélénium et de la formation du dimère par oxydation en milieu basique (EtOH, NaOH). Le produit (3) obtenu est soumis à l'action du borohydrure de sodium dans un solvant
25 comme l'éthanol puis couplé avec un iodoaryle en présence d'un catalyseur au nickel.

- Lorsque R₁ représente le radical COOH, les composés sont préparés en protégeant R₁ par un groupe protecteur de type alkyle. La saponification de la fonction ester en présence d'une base, telle l'hydroxyde de sodium ou de
30 lithium dans un solvant alcoolique ou dans le THF conduit aux acides correspondants.

Lorsque R_1 représente un radical alcool, les composés peuvent être obtenus à partir de l'acide par réduction en présence d'hydruure comme l'hydruure de bore. L'alcool peut être éthérifié selon les méthodes classiques.

5 Lorsque R_1 représente un radical aldéhyde, les composés peuvent être obtenus par oxydation des alcools correspondants par action d'oxyde de manganèse ou de pyridinium dichromate.

Lorsque R_1 représente un radical amide, les composés peuvent être obtenus par transformation de l'acide en chlorure d'acide puis par réaction avec une amine appropriée.

10

Ces composés se lient aux récepteurs RXRs, les uns possédant une activité agoniste, les autres une activité antagoniste.

Les propriétés de fixation et de transactivation comme agoniste aux récepteurs RXRs peuvent être déterminées par des méthodes connues dans l'art, comme
15 par exemple : LEVIN et al, Nature 1992, **355**, 359-61 ; ALLENBY et al, Proc. Natl. Acad. Sci., 1993, **90**, 30-4.

L'activité agoniste RXRs peut être aussi déterminée par le test tel que décrit dans la demande de brevet français n° 95-07301 déposée le 19 juin 1995 par la demanderesse. Ce test comprend les étapes suivantes : (i) on applique
20 topiquement sur une partie de la peau d'un mammifère une quantité suffisante d'un composé qui est un ligand actif d'au moins un récepteur de la superfamille des récepteurs nucléaires stéroïdiens/thyroïdiens autre qu'un ligand spécifique des récepteurs RXRs et pouvant s'hétérodimériser avec les RXRs tel qu'une molécule agoniste des RARs, (ii) on administre par voie systémique ou topique
25 sur cette même partie de la peau du mammifère avant, pendant ou après l'étape (i) une molécule susceptible de présenter une activité agoniste des RXRs, (iii) on évalue la réponse sur la partie de la peau ainsi traitée du mammifère. Ainsi la réponse à une application topique sur l'oreille d'un mammifère d'une molécule agoniste des RARs qui correspond à une
30 augmentation de l'épaisseur de cette oreille peut être augmentée par l'administration par voie systémique ou topique d'une molécule agoniste des récepteurs RXRs.

L'activité antagoniste RXR α peut être évaluée dans le test de transactivation par détermination de la dose (IC₅₀) qui inhibe de 50% l'activité transactivatrice d'un agoniste sélectif RXR α : l'acide 6-[1-(3,5,5,8,8-pentaméthyl-5,6,7,8-tétrahydronaphtalen-2-yl)cyclopropyl]nicotinique (CD 3127) selon le protocole

5 suivant :

Les cellules Hela sont co-transfectées avec un vecteur d'expression codant pour RXR α (p565-RXR α) et un plasmide rapporteur contenant l'élément de réponse 1/2 CRBP II cloné en amont du promoteur hétérologue de la thymidine

10 Dix-huit heures après co-transfection les cellules sont traitées avec une concentration fixe du CD 3127 et des concentrations croissantes de la molécule à évaluer. Après vingt-quatre heures de traitement le dosage de l'activité CAT est effectué par ELISA. La concentration fixe de CD3127 utilisée est 10⁻⁸M et correspond à son EC₅₀.

15 La présente invention a ainsi pour objet à titre de médicament les composés de formule (I) telle que définie ci-dessus.

Les composés selon l'invention conviennent particulièrement bien dans les domaines de traitement suivants :

1) pour traiter les affections dermatologiques liées à un désordre de la

20 kératinisation portant sur la différenciation et sur la prolifération notamment pour traiter les acnés vulgaires, comédoniennes, polymorphes, rosacées, les acnés nodulokystiques, conglobata, les acnés séniles, les acnés secondaires telles que l'acné solaire, médicamenteuse ou professionnelle,

2) pour traiter d'autres types de troubles de la kératinisation, notamment

25 les ichtyoses, les états ichtyosiformes, la maladie de Darrier, les kératodermies palmoplantaires, les leucoplasies et les états leucoplasiformes, le lichen cutané ou muqueux (buccal),

3) pour traiter d'autres affections dermatologiques liées à un trouble de la

30 kératinisation avec une composante inflammatoire et/ou immuno-allergique et notamment toutes les formes de psoriasis qu'il soit cutané, muqueux ou unguéal, et même le rhumatisme psoriatique, ou encore l'atopie cutanée, telle que l'eczéma ou l'atopie respiratoire ou encore l'hypertrophie gingivale ; les

composés peuvent également être utilisés dans certaines affections inflammatoires ne présentant pas de trouble de la kératinisation,

4) pour traiter toutes les proliférations dermiques ou épidermiques qu'elles soient bénignes ou malignes, qu'elles soient ou non d'origine virale telles que
5 verrues vulgaires, les verrues planes et l'épidermodysplasie verruciforme, les papillomatoses orales ou florides et les proliférations pouvant être induites par les ultra-violets notamment dans le cas des épithélioma baso et spinocellulaires,

5) pour traiter d'autres désordres dermatologiques tels que les
10 dermatoses bulleuses et les maladies du collagène,

6) pour traiter certains troubles ophtalmologiques, notamment les cornéopathies,

7) pour réparer ou lutter contre le vieillissement de la peau, qu'il soit
15 photo-induit ou chronologique, ou pour réduire les pigmentations et les kératoses actiniques, ou toutes pathologies associées au vieillissement chronologique ou actinique,

8) pour prévenir ou guérir les stigmates de l'atrophie épidermique et/ou dermique induite par les corticostéroïdes locaux ou systémiques, ou toute autre
20 forme d'atrophie cutanée,

9) pour prévenir ou traiter les troubles de la cicatrisation, pour prévenir ou pour réparer les vergetures, ou encore pour favoriser la cicatrisation,

10) pour lutter contre les troubles de la fonction sébacée tels que l'hyperséborrhée de l'acné ou la séborrhée simple,

25 11) dans le traitement ou la prévention des états cancéreux ou précancéreux, plus particulièrement les leucémies promyélocytaires,

12) dans le traitement d'affections inflammatoires telles que l'arthrite,

13) dans le traitement de toute affection d'origine virale au niveau cutané ou général,

30 14) dans la prévention ou le traitement de l'alopecie,

15) dans le traitement d'affections dermatologiques ou générales à composante immunologique,

16) dans le traitement d'affections du système cardiovasculaire telles que l'artériosclérose, l'hypertension, le diabète non-insulino dépendant ainsi que l'obésité,

17) dans le traitement de désordres cutanés dus à une exposition aux rayonnements U.V..

Dans les domaines thérapeutiques mentionnés ci-dessus, les composés selon l'invention peuvent être avantageusement employés en combinaison avec d'autres composés à activité de type rétinol, avec les vitamines D ou leurs dérivés, avec des corticostéroïdes, avec des anti-radicaux libres, des α -hydroxy ou α -céto acides ou leurs dérivés, ou bien encore avec des bloqueurs de canaux ioniques. Par vitamines D ou leurs dérivés, on entend par exemple les dérivés de la vitamine D₂ ou D₃ et en particulier la 1,25-dihydroxyvitamine D₃. Par anti-radicaux libres, on entend par exemple l' α -tocophérol, la Super Oxyde Dismutase, l'Ubiquinol ou certains chélatants de métaux. Par α -hydroxy ou α -céto acides ou leurs dérivés, on entend par exemple les acides lactique, malique, citrique, glycolique, mandélique, tartrique, glycérique ou ascorbique, les dérivés de l'acide salicylique ou leurs sels, amides ou esters. Enfin, par bloqueurs de canaux ioniques, on entend par exemple le Minoxidil (2,4-diamino-6-pipéridino-pyrimidine-3-oxyde) et ses dérivés.

La présente invention a également pour objet des compositions médicamenteuses contenant au moins un composé de formule (I) telle que définie ci-dessus, l'un de ses isomères optiques ou géométriques ou un de ses sels.

La présente invention a donc ainsi pour objet une nouvelle composition médicamenteuse destinée notamment au traitement des affections susmentionnées, et qui est caractérisée par le fait qu'elle comprend, dans un support pharmaceutiquement acceptable et compatible avec le mode d'administration retenu pour cette dernière, au moins un composé de formule (I), l'un de ses isomères optiques ou géométriques ou un de ses sels.

L'administration des composés selon l'invention peut être effectuée par voie entérale, parentérale, topique ou oculaire.

Par voie entérale, les médicaments peuvent se présenter sous forme de comprimés, de gélules, de dragées, de sirops, de suspensions, de solutions, de poudres, de granulés, d'émulsions, de microsphères ou de nanosphères ou de vésicules lipidiques ou polymériques permettant une libération contrôlée. Par

5 voie parentérale, les compositions peuvent se présenter sous forme de solutions ou de suspensions pour perfusion ou pour injection.

Les composés selon l'invention sont généralement administrés à une dose journalière d'environ 0,01 mg/kg à 100 mg/Kg en poids corporel, et ceci à raison de 1 à 3 prises.

10

Par voie topique, les compositions pharmaceutiques à base de composés selon l'invention sont plus particulièrement destinées au traitement de la peau et des muqueuses et peuvent alors se présenter sous forme d'onguents, de crèmes, de laits, de pommades, de poudres, de tampons imbibés, de solutions, de gels,

15 de sprays, de lotions ou de suspensions. Elles peuvent également se présenter sous forme de microsphères ou nanosphères ou vésicules lipidiques ou polymériques ou de patches polymériques et d'hydrogels permettant une libération contrôlée. Ces compositions par voie topique peuvent par ailleurs se présenter soit sous forme anhydre, soit sous une forme aqueuse, selon

20 l'indication clinique.

Par voie oculaire, ce sont principalement des collyres.

Ces compositions à usage topique ou oculaire contiennent au moins un composé de formule (I) telle que définie ci-dessus, ou l'un de ses isomères optiques ou géométriques ou encore l'un de ses sels, à une concentration de

25 préférence comprise entre 0,001% et 5% en poids par rapport au poids total de la composition.

Les composés de formule (I) selon l'invention trouvent également une application dans le domaine cosmétique, en particulier dans l'hygiène corporelle et capillaire et notamment pour le traitement des peaux à tendance

30 acnéique, pour la repousse des cheveux, l'anti-chute, pour lutter contre l'aspect gras de la peau ou des cheveux, dans la protection contre les aspects néfastes

du soleil ou dans le traitement des peaux physiologiquement sèches, pour prévenir et/ou pour lutter contre le vieillissement photo-induit ou chronologique.

Dans le domaine cosmétique, les composés selon l'invention peuvent par ailleurs être avantageusement employés en combinaison avec d'autres composés à activité de type rétinol, avec les vitamines D ou leurs dérivés, avec des corticostéroïdes, avec des anti-radicaux libres, des α -hydroxy ou α -céto acides ou leurs dérivés, ou bien encore avec des bloqueurs de canaux ioniques, tous ces différents produits étant tels que définis ci-avant.

La présente invention vise donc également une composition cosmétique qui est caractérisée par le fait qu'elle comprend, dans un support cosmétiquement acceptable et convenant à une application topique, au moins un composé de formule (I) telle que définie ci-dessus ou l'un de ses isomères optiques ou géométriques ou l'un de ses sels, cette composition cosmétique pouvant notamment se présenter sous la forme d'une crème, d'un lait, d'une lotion, d'un gel, de microsphères ou nanosphères ou vésicules lipidiques ou polymériques, d'un savon ou d'un shampoing.

La concentration en composé de formule (I) dans les compositions cosmétiques selon l'invention est avantageusement comprise entre 0,001% et 3% en poids par rapport à l'ensemble de la composition.

Les compositions médicamenteuses et cosmétiques selon l'invention peuvent en outre contenir des additifs inertes ou même pharmacodynamiquement ou cosmétiquement actifs ou des combinaisons de ces additifs, et notamment : des agents mouillants; des agents dépigmentants tels que l'hydroquinone, l'acide azélaïque, l'acide caféïque ou l'acide kojique; des émoullants; des agents hydratants comme le glycérol, le PEG 400, la thiamorpholinone, et ses dérivés ou bien encore l'urée; des agents antiséborrhéiques ou antiacnéiques, tels que la S-carboxyméthylcystéine, la S-benzyl-cystéamine, leurs sels ou leurs dérivés, ou le peroxyde de benzoyle; des antibiotiques comme l'érythromycine et ses esters, la néomycine, la clindamycine et ses esters, les tétracyclines; des agents antifongiques tels que le kétoconazole ou les polyméthylène-4,5 isothiazolidones-3; des agents favorisant la repousse des cheveux, comme le Minoxidil (2,4-diamino-6-pipéridino-pyrimidine-3-oxyde) et ses dérivés, le

Diazoxide (7-chloro 3- méthyl 1,2,4-benzothiadiazine 1,1-dioxyde) et le Phénytoïn (5,5-diphényl-imidazolidine 2,4-dione); des agents anti-inflammatoires non stéroïdiens; des caroténoïdes et, notamment, le β -carotène; des agents anti-psoriatiques tels que l'anthraline et ses dérivés; et enfin les
5 acides eicosa-5,8,11,14-tétraynoïque et eicosa-5,8,11-trynoïque, leurs esters et amides.

Les compositions selon l'invention peuvent également contenir des agents d'amélioration de la saveur, des agents conservateurs tels que les esters de l'acide parahydroxybenzoïque, les agents stabilisants, des agents régulateurs
10 d'humidité, des agents régulateurs de pH, des agents modificateurs de pression osmotique, des agents émulsionnants, des filtres UV-A et UV-B, des antioxydants, tels que l' α -tocophérol, le butylhydroxyanisole ou le butylhydroxytoluène.

15 On va maintenant donner, à titre d'illustration et sans aucun caractère limitatif, plusieurs exemples d'obtention de composés actifs de formule (I) selon l'invention, ainsi que diverses formulations concrètes à base de tels composés.

A. EXEMPLES DE COMPOSES

20

EXEMPLE 1 :

4-(3,5,5,8,8-Pentaméthyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalen-2-ylselanyl)-benzoate d'éthyle

(a) 5,6,7,8-tetrahydro-3,5,5,8,8-pentaméthyl-naphtalène-2-disélénide

25 Du tert-butyllithium 1,7 M dans le pentane (37,4 mmol, 22 ml) est additionnée à une solution de 2-bromo-5,6,7,8-tetrahydro-3,5,5,8,8-pentaméthyl-naphtalène (4,4 g, 15,8 mmol) dans le THF (100 ml) à -78°C en 10 min. Le mélange est agité à 0°C 30 min. Le sélénium (1,33 g, 16,8 mmol) est additionné en 2 fois. Le
30 mélange est agité à 0°C 15 min, puis à température ambiante 30 min. Une solution d'HCl 1N (40 ml) est additionnée, puis le mélange réactionnel est traité par de l'éther éthylique. La phase organique est lavée 2 fois à l'eau, séchée sur sulfate de magnésium anhydre et concentrée à l'évaporateur rotatif sous vide à

40°C. 10 ml d'éthanol et 50 mg de soude sont additionnés à l'huile obtenue. Le mélange est agité vigoureusement quelques minutes à l'air (qsp tout précipite), puis est concentré à l'évaporateur rotatif sous vide à 40°C. Le solide obtenu est filtré sur silice (élution heptane) puis cristallisé dans un mélange éthanol / éther.

5 Solide jaune. Masse : 3,26 g. Rendement : 74%. Tf: 126°C.

RMN¹H (CDCl₃) : 1,14 (6H, s), 1,23 (6H, s), 1,61 (4H, s), 2,35 (3H, s), 7,05 (1H Ar, s), 7,55 (1H Ar, s).

(b) 4-(3,5,5,8,8-Pentaméthyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalen-2-ylselanyl)-
10 benzoate d'éthyle

Une solution de 5,6,7,8-tetrahydro-3,5,5,8,8-pentaméthyl-naphtalène-2-disélenide (500 g, 0,89 mmol) et de borohydrure de sodium (68 mg, 1,8 mmol) dans 5 ml d'éthanol est agitée 1 heure à température ambiante. On ajoute, ensuite, du iodobenzoate d'éthyle (440 mg, 1,6 mmol) et du
15 Bis(bipyridine)nickel 2 bromide (10 mg, 0,016 mmol) (Organometallics 1985, 4, 657-661). La solution est chauffée 5 minutes à reflux. A température ambiante, elle est diluée par de l'éther éthylique. La phase organique est lavée à l'eau, séchée sur sulfate de magnésium anhydre, puis concentrée. Le résidu est purifié par fast plug (éluant: heptane puis éther éthylique).

20 Solide blanc. Masse: 495 mg. Rendement: 72%. Tf: 104°C.

RMN ¹H (CDCl₃): 1,22 (6H, s), 1,29 (6H, s), 1,33-1,39 (3H, t), 1,67 (4H, s), 2,32 (3H, s), 4,29-4,38 (2H, q), 7,21-7,26 (3H, c), 7,51 (1H, s), 7,84-7,87 (2H, d).

EXEMPLE 2 :

25 **Acide 4-(3,5,5,8,8-Pentaméthyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalen-2-ylselanyl)-benzoïque.**

De la soude (450 mg, 11,25 mmol) est additionnée à la solution de 4-(3,5,5,8,8-Pentaméthyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalen-2-ylselanyl)-benzoate d'éthyle (450 mg, 1,04 mmol) dans un mélange de 10 ml de THF, 1 ml de méthanol et 1 ml
30 d'eau. Le milieu réactionnel est chauffé 12 h à reflux. Il est ensuite versé sur un mélange éther éthylique / eau, acidifié à pH 1 par une solution d'acide chlorhydrique concentré et extrait à l'éther éthylique. Après décantation, la

phase organique est lavée 2 fois à l'eau, séchée sur sulfate de magnésium anhydre et concentrée à l'évaporateur rotatif sous vide à 40°C.

Poudre blanche. Masse: 371 mg. Rendement: 88%. Tf: 249°C.

RMN ¹H (CDCl₃): 1,21 (6H, s), 1,29 (6H, s), 1,67 (4H, s), 2,32 (3H, s), 7,21-
5 7,24 (2H, d, J= 6,9 Hz), 7,38 (1H, s), 7,48 (1H, s), 7,85-7,88 (2H, d, J= 8,35 Hz).

EXEMPLE 3 :

6-(3,5,5,8,8-Pentaméthyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalen-2-ylselanyl)- nicotinate d'éthyle

10 De manière analogue à l'exemple 1(b), par réaction de 750 mg (1,33 mmol) de disélénide dans 15 ml d'éthanol avec 102 mg (2,7 mmol) de borohydrure de sodium, 665 mg (2,4 mmol) de 6-iodonicotinate d'éthyle et 15 mg (0,024 mmol) de Bis (bipyridine) nickel 2 bromide, on obtient 779 mg (75%) du dérivé attendu sous forme d'un solide blanc. Tf: 117°C.

15 RMN ¹H (CDCl₃): 1,25 (6H, s), 1,31 (6H, s), 1,34-1,40 (3H, t), 1,69 (4H, s), 2,37 (3H, s), 4,32-4,40 (2H, q), 6,83-6,87 (1H, d, J=8,3 Hz), 7,28 (1H, s), 7,65 (1H, s), 7,91-7,96 (1H, dd, J= 6,10 Hz, J'= 2,21 Hz), 8,99-9,00 (1H, d, J= 2,14 Hz).

EXEMPLE 4 :

20 Acide 6-(3,5,5,8,8-pentaméthyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphtalen-2-ylselanyl)- nicotinique

De manière analogue à l'exemple 2, par réaction de 750 mg (1,74 mmol) de 6-(3,5,5,8,8-Pentaméthyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalen-2-ylselanyl)-nicotinate d'éthyle avec 700 mg (17,5 mmol) de soude dans un mélange THF / méthanol /
25 eau, on obtient 625 mg (89%) de coton blanc. Tf :258°C.

RMN ¹H (DMSO) : 1,05 (6H, s), 1,11 (6H, s), 1,48 (4H, s), 2,14 (3H, s), 6,79-6,83 (1H, d, J= 8,3 Hz), 7,24 (1H, s), 7,45 (1H, s), 7,83-7,88 (1H, dd, J= 6,03 Hz, J'= 2,3 Hz), 8,69-8,70 (1H, d, J= 2,2 Hz), 13,12 (1H, s).

30 EXEMPLE 5 :

6-(5,5,8,8-Tetraméthyl-3-propoxy-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalen-2-ylselanyl)-nicotinate d'éthyle

(a) 1,1,4,4-tetraméthyl-7-propoxy-1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-6-disélénide

De manière analogue à l'exemple 1(a), par réaction de 6 g (18,5 mmol) de 6-bromo-1,1,4,4-tetraméthyl-7-propoxy-1,2,3,4-tetrahydronaphtalene avec du tert-Butyllithium 1,7 M dans le pentane et du Sélénium dans 20 ml de THF, on obtient 3,2 g du dérivé sélénié attendu sous forme d'un solide jaune. Tf: 92-98°C.

RMN 1H (CDCl₃): 1,05-1,10 (6H, m), 1,25 (9H, m), 1,55-1,66 (4H, m), 1,86 (2H, sext), 3,98 (2H, t), 6,67 (1H, s), 7,42 (1H, s).

(b) 6-(5,5,8,8-Tetramethyl-3-propoxy-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalen-2-ylselanyl)-nicotinate d'ethyle

De manière analogue à l'exemple 1(b), par réaction de 850 mg (1,31 mmol) de disélénide dans 85 ml d'éthanol avec 120 mg (2,62 mmol) de borohydrure de sodium, 581 mg (2,1 mmol) de 6-iodonicotinate d'éthyle et 20 mg (0,032 mmol) de Bis (bipyridine) nickel 2 bromide, on obtient 610 mg (61%) du composé attendu sous forme de cristaux blancs. Tf: 110-12°C.

RMN 1H (CDCl₃): 0,81-0,87 (3H, t), 1,24 (6H, s), 1,31 (6H, s), 1,35-1,41 (3H, t), 1,57-1,65 (2H, m), 1,69 (4H, s), 3,87-3,92 (2H, t), 4,32-4,41 (2H, q), 6,66 (1H, s), 7,00-7,03 (1H, d, J= 8,3 Hz), 7,59 (1H, s), 7,91-7,95 (1H, dd, J= 6,2 Hz, J'= 2,1 Hz), 8,98-8,99 (1H, d, J= 1,7 Hz).

EXEMPLE 6 :

Acide 6-(5,5,8,8-Tétraméthyl-3-propoxy-5,6,7,8-tétrahydro-naphtalen-2-ylselanyl)-nicotinique

De manière analogue à l'exemple 2, par réaction de 485 mg (1,02 mmol) de 6-(5,5,8,8-tétraméthyl-3-propoxy-5,6,7,8-tétrahydro-naphtalen-2-ylselanyl)-nicotinate d'ethyle avec 385 mg (9,6 mmol) de soude dans l'éthanol (20ml), on obtient 444 mg (97%) de solide blanc. Tf :220°C.

EXEMPLE 7 :

Acide 3-(4-tert-butyl-phenylselenalyl)-benzoïque

Un mélange de 4-*tert*-butyl-phenyl-diselenide (0,3 mmol) de 480 mg de borohydrure polymer supported sur résine amberlyst IRA 400 à 2,5 mmol/g (Aldrich), de dibromure de Bis(bipyridine)nickel II (5mg) (Organometallics 1985, 4, 657-661) et de 3-iodobenzoate d'éthyle (0,4 mmol) est chauffé 12 h. à 67°C.

- 5 Le mélange est filtré et la solution est concentrée. Le solide obtenu est purifié sur cartouche SPE chargée de gel de silice. Les fractions contenant le produit attendu sont réunies et concentrées sous vide. L'ester est saponifié dans un mélange de 2,5 ml de THF, de 2,5 ml d'alcool éthylique et de 0,5 ml d'une solution aqueuse de soude à 33%. Le milieu réactionnel est acidifié par une
- 10 solution d'HCl, extrait à l'éther éthylique, séché sur sulfate de magnésium et concentré pour donner le produit attendu

RMN $^1\text{H}/\text{CDCl}_3$: 1.32(s, 9H); 7.32 à 7.38 (m, 3H); 7.46 (d, 2H); 7.61 (d,1H); 7.95 (d,1H); 8.19 (d,1H)

15 **EXEMPLE 8 :**

Acide 6-(4-*tert*-butyl-phenylselenalyl)-nicotinique

Le produit est obtenu de manière analogue à l'exemple 7, à partir de 4-*tert*-butyl-phenyl-diselenide et de 6-iodo-nicotinate d'éthyle.

- RMN $^1\text{H}/\text{CDCl}_3$: 1.36(s, 9H); 7.02 (d, 1H); 7.45 (d, 2H); 7.65 (d,2H); 7.96 (d,1H); 9.05
- 20 (d,1H).

EXEMPLE 9 :

Acide 4-(4-*tert*-butyl-phenylselenalyl)-benzoïque

- Le produit est obtenu de manière analogue à l'exemple 7, à partir de 4-*tert*-butyl-phenyl-diselenide et de 4-iodo-benzoate d'éthyle.
- 25

RMN $^1\text{H}/\text{CDCl}_3$: 1.34 (s, 9H); 7.35 (d, 2H); 7.39 (d, 2H); 7.54 (d, 2H); 7.92 (d,2H).

EXEMPLE 10 :

Acide 4-(4,4-diméthyl-thiochroman-8-ylselenalyl)-benzoïque

- 30 (a) 2-bromo-1-(3-méthylbut-2-ènylthio)benzène.

Dans un tricol, on introduit 19,30 g (102,0 mmoles) de 2-bromothiophénol, 160 ml de DMF et 15,50 g (112,0 mmoles) de carbonate de potassium. On ajoute

goutte à goutte 13 ml (112,0 mmoles) de 1-bromo-3-méthyl-2-butène et agite à la température ambiante pendant deux heures. On verse le milieu réactionnel dans l'eau, extrait avec de l'acétate d'éthyle, décante la phase organique, lave à l'eau, sèche sur sulfate de magnésium, évapore. On recueille 26,00 g (99%) du composé attendu, sous la forme d'une huile orangée.

^1H NMR (CDCl_3) δ 1,65 (s, 3H), 1,73 (s, 3H), 3,56 (d, 2H, $J = 7,7$ Hz), 5,32 (td, 1H, $J = 7,7 / 1,4$ Hz), 6,96 à 7,06 (m, 1H), 7,22 à 7,26 (m, 2H), 7,52 (d, 1H, $J = 7,7$ Hz).

10 (b) 4,4-diméthyl-8-bromothiochromane.

Dans un tricol, on introduit 26,00 g (102,0 mmoles) de 2-bromo-1-(3-méthylbut-2-énylthio)benzène, 180 ml de toluène et 23,20 g (122,0 mmoles) d'acide para-toluène sulfonique. On chauffe à reflux pendant quatre heures et évapore le milieu réactionnel à sec. On reprend par une solution aqueuse d'hydrogénocarbonate de sodium, extrait avec de l'acétate d'éthyle, décante la phase organique, sèche sur sulfate de magnésium, évapore. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice, élué avec de l'heptane. On recueille 20,00 g (76%) du composé attendu, sous la forme d'une huile orangée.

20 ^1H NMR (CDCl_3) δ 1,33 (s, 6H), 1,94 (t, 2H, $J = 6,0$ Hz), 3,04 (t, 2H, $J = 6,1$ Hz), 6,89 (t, 1H, $J = 7,9$ Hz), 7,34 (d, 2H, $J = 7,9$ Hz).

(c) 4,4-Diméthyl-thiochroman-8-disélénide.

Un cristal d'iode, du magnésium (208 mg, 8,56 mmol) et quelques gouttes d'une solution de 4,4-diméthyl-8-bromothiochromane (2g, 7,78 mmol) dans l'éther éthylique (15ml) sont chauffés jusqu'à l'amorçage de l'organomagnésien. Le reste de la solution est alors additionnée goutte à goutte. Le milieu réactionnel est chauffé 2h, puis le sélénium (615 mg, 7,78 mmol) est additionné à température ambiante. L'agitation est poursuivie 30 mn puis, une solution d'HCl 1N est additionnée. Le mélange réactionnel est traité par de l'éther éthylique. La phase organique est lavée 2 fois à l'eau, séchée sur sulfate de magnésium anhydre et concentrée à l'évaporateur rotatif sous vide à

40°C. De l'éthanol et de l'hydroxyde de sodium sont additionnés à l'huile obtenue. Le mélange est agité vigoureusement quelques minutes, puis est concentré à l'évaporateur rotatif sous vide à 40°C.

Le produit est purifié sur colonne de silice (dichlorométhane 20 - heptane 80).

- 5 Solide blanc. Masse 300 mg. Rendement : 15%.

RMN ¹H (CDCl₃) : 1,33 (6H, s), 1,96 (2H, m), 3,09 (2H, m), 6,93 (1H Ar, t, J=7,8 Hz), 7,26 (1H Ar, dd, J=7,8 Hz, J=1,3 Hz), 7,47 (1H Ar, dd, J=7,8 Hz, J=1,3 Hz).

(d) Acide 4-(4,4-diméthyl-thiochroman-8-ylselenalyl)-benzoïque

- 10 Le produit est obtenu de manière analogue à l'exemple 7, à partir de 4,4-diméthyl-thiochroman-8-diselenide et de 4-iodo-benzoate d'éthyle.

RMN ¹H/CDCl₃: 1.36 (s, 6H); 1.95 (m, 2H), 2.99 (m, 2H), 6.99 (t, 1H), 7.31 à 7.46 (m, 4H); 7.91 (d, 2H).

15 **EXEMPLE 11 :**

Acide 3-(4,4-diméthyl-thiochroman-8-ylselenalyl)-benzoïque

Le produit est obtenu de manière analogue à l'exemple 7, à partir de 4,4-diméthyl-thiochroman-8-diselenide et de 3-iodo-benzoate d'éthyle.

- 20 RMN ¹H/CDCl₃: 1.35 (s, 6H); 1.95 (m, 2H), 3.02 (m, 2H), 6.94 (t, 1H), 7.18 (dd, 1H); 7.33 à 7.39 (m, 2H), 7.61 (dd, 1H), 8.08 (dd, 1H), 8.16 (d, 1H).

EXEMPLE 12 :

Acide 6-(4,4-diméthyl-thiochroman-8-ylselenalyl)-nicotinique

- 25 Le produit est obtenu de manière analogue à l'exemple 7, à partir de 4,4-diméthyl-thiochroman-8-diselenide et de 6-iodo-nicotinate d'éthyle.

RMN ¹H/CDCl₃: 1.37 (s, 6H); 1.95 (m, 2H), 2.97 (m, 2H), 6.90 (d, 1H), 7.04 (t, 1H); 7.48 à 7.57 (m, 2H), 7.96 (dd, 1H), 9.03 (d, 1H).

EXEMPLE 13 :

Acide 4-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydronaphthalen-2-ylselenalyl)-benzoïque

(a) 5,6,7,8-tetrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-naphtalène-2-disélenide.

Une solution de tert-butyllithium 1,7 M dans le pentane (37,4 mmol, 22 ml) est additionnée à une solution de 2-bromo-5,6,7,8-tetrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-naphtalène (4,22 g, 15,8 mmol) dans le THF (100 ml) à -78°C en 10 min. Le mélange est agité à 0°C 30 min. Le sélénium (1,33 g, 16,8 mmol) est additionné en 2 fois. Le mélange est agité à 0°C 15 min, puis à température ambiante 30 min. Une solution d'HCl 1N (40 ml) est additionnée, puis le mélange réactionnel est traité par de l'éther éthylique. La phase organique est lavée 2 fois à l'eau, séchée sur sulfate de magnésium anhydre et concentrée à l'évaporateur rotatif sous vide à 40°C. 10 ml d'éthanol et 50 mg de soude sont additionnés à l'huile obtenue. Le mélange est agité vigoureusement quelques minutes à l'air (qsp tout précipite), puis est concentré à l'évaporateur rotatif sous vide à 40°C. Le solide obtenu est filtré sur silice (élution heptane) puis cristallisé dans un mélange éthanol / éther.

Solide orange. Masse : 2,9 g. Rendement : 69%.

RMN ¹H (CDCl₃): 1,21 (6H, s), 1,25 (6H, s), 1,65 (4H, s), 7,20 (1H Ar, d, J=8,25 Hz), 7,38 (1H Ar, dd, J=1,9 Hz, J=8,25 Hz), 7,51 (1H Ar, d, J=1,9 Hz).

(b) Acide 4-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydronaphthalen-2-ylselenalyl)-benzoïque.

Le produit est obtenu de manière analogue à l'exemple 7, à partir de 5,6,7,8-tetrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-naphtalène-2-disélenide et de 4-iodo-benzoate d'éthyle.

RMN ¹H/CDCl₃: 1.26 (s, 6H); 1.30 (s, 6H), 1.70 (s, 4H), 7.27 à 7.37 (m, 4H), 7.54 (d, 1H), 7.91 (d, 2H).

EXEMPLE 14 :

Acide 3-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydronaphthalen-2-ylselenalyl)-benzoïque

Le produit est obtenu de manière analogue à l'exemple 7, à partir de 5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-naphtalène-2-disélenide et de 4-iodo-benzoate d'éthyle.

5 RMN ¹H/CDCl₃: 1.25 (s, 6H); 1.27 (s, 6H), 1.68 (s, 4H), 7.24 à 7.26 (m, 2H), 7.34 (t, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.60 (dd, 1H), 7.94 (dd, 1H), 8.19 (d, 1H).

EXEMPLE 15 :

Acide 6-(5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydronaphtalène-2-ylselenalyl)-nicotinique

10 Le produit est obtenu de manière analogue à l'exemple 7, à partir de 5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-naphtalène-2-disélenide et de 6-iodo-nicotinate d'éthyle.

RMN ¹H/CDCl₃: 1.29 (s, 6H); 1.32 (s, 6H), 1.72 (s, 4H), 7.03 (s, 1H), 7.36 (d, 1H), 7.45 (dd, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.99 (dd, 1H), 9.07 (d, 1H).

15

EXEMPLE 16 :

Acide 4-[5-adamantan-1-yl-4-(2-méthoxyéthoxyméthoxy)-2-méthyl-phenyl selenalyl]-benzoïque

a) 5-Adamantan-1-yl-4-(2-méthoxy-éthoxyméthoxy)-2-méthyl-phenyl disélenide.

20 Une petite portion d'une solution de 2-(adamantan-1-yl)-4-bromo-5-méthyl-1-méthoxyéthoxyméthoxyphényle (17 g, 41,5 mmol) dans le THF (160 ml) est coulée sur un mélange de magnésium (1,51 g) et un cristal d'iode, en chauffant légèrement. Quand le milieu réactionnel se décolore le reste de la solution est additionnée de manière à maintenir un léger reflux. Après la fin de l'addition, la

25 solution est chauffée à reflux 1 h. Après retour à température ambiante, 3,6 g de sélénium sont additionnés. Le milieu réactionnel est agité 3 h. à température ambiante, puis une solution d'acide chlorhydrique 1N (105 ml) et de l'éther éthylique sont additionnés au milieu réactionnel. La phase organique est lavée à l'eau, séchée sur sulfate de magnésium et concentrée à l'évaporateur rotatif.

30 Puis, on additionne de l'hydroxyde de sodium (131 mg) et de l'éthanol (27 ml). La suspension est agitée à l'air et à température ambiante 12 h. Le produit est

purifié par filtration sur silice élué avec du dichlorométhane. On obtient 12 g (71%) d'un solide jaune. Tf=101°C.

RMN $^1\text{H}/\text{CDCl}_3$: 1.73 (s,6H); 2.00 (s,9H); 2.30 (s,3H); 3.40 (s,3H); 3.59 (m,2H); 3.83 (m,2H); 5.29 (s,2H); 6.95 (s,1H); 7.48 (s,1H).

- 5 b) Acide 4-[5-adamantan-1-yl-4-(2-méthoxyéthoxyméthoxy)-2-méthyl-phenyl sélénalyl]-benzoïque

Le produit est obtenu de manière analogue à l'exemple 7, à partir de 5-Adamantan-1-yl-4-(2-méthoxy-éthoxyméthoxy)-2-méthyl-phenyl disélénide et de 4-iodo-benzoate d'éthyle.

- 10 RMN $^1\text{H}/\text{CDCl}_3$: 1.75 (s, 6H); 2.07 (s, 9H), 2.34 (s, 3H), 3.42 (s, 3H), 3.62 (m, 2H), 3.89 (m, 2H), 5.35 (s, 2H), 7.14 (s, 1H), 7.19 (d, 2H), 7.50 (s, 1H), 7.87 (d, 2H).

EXEMPLE 17 :

- 15 **Acide 3-[5-adamantan-1-yl-4-(2-méthoxyéthoxyméthoxy)-2-méthyl-phenyl sélénalyl]-benzoïque**

Le produit est obtenu de manière analogue à l'exemple 7, à partir de 5-Adamantan-1-yl-4-(2-méthoxy-éthoxyméthoxy)-2-méthyl-phenyl disélénide et du 3-iodo-benzoate d'éthyle.

- 20 RMN $^1\text{H}/\text{CDCl}_3$: 1.75 (s, 6H); 2.06 (s, 9H), 2.34 (s, 3H), 3.41 (s, 3H), 3.62 (m, 2H), 3.87 (m, 2H), 5.34 (s, 2H), 7.10 (s, 1H), 7.28 (t, 1H), 7.38 (dd, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.87 (dd, 1H), 8.02 (d, 1H).

EXEMPLE 18 :

- 25 **Acide 6-(4-Méthoxyéthoxyméthoxy-5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphthalen-2-ylselanyl)-nicotinique**

a) 4-méthoxyéthoxyméthoxy-5,6,7,8-tetrahydro-5,5,8,8-tetramethylnaphthalene-2-disélénide

- 30 De manière analogue à l'exemple 1(a), à partir du 2-bromo-5,5,8,8-tetraméthyl-4-méthoxyéthoxyméthoxy-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalen, on obtient le composé attendu sous forme d'une huile orange.

b) Acide 6-(4-Méthoxyéthoxyméthoxy-5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphthalen-2-ylselanyl)-nicotinique

Le produit est obtenu de manière analogue à l'exemple 7, à partir de 4-méthoxyéthoxyméthoxy-5,6,7,8-tetrahydro-5,5,8,8-tétramethylnaphtalene-2-
5 disélénide et du 6-iodo-nicotinate d'éthyle.

RMN $^1\text{H}/\text{CDCl}_3$: 1.27 (s, 6H); 1.42 (s, 6H), 1.67 (m, 4H), 3.36 (s, 3H), 3.56 (m, 2H), 3.82 (m, 2H), 5.29 (s, 2H), 7.11 (d, 1H), 7.31 (d, 1H), 7.35 (d, 1H), 8.00 (dd, 1H), 9.06 (d, 1H).

10 **EXEMPLE 19 :**

Acide 3-(4-Méthoxyéthoxyméthoxy-5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphthalen-2-ylselanyl)-benzoïque

Le produit est obtenu de manière analogue à l'exemple 7, à partir de 4-méthoxyéthoxyméthoxy-5,6,7,8-tetrahydro-5,5,8,8-tétramethylnaphtalene-2-
15 disélénide et du 3-iodo-benzoate d'éthyle.

RMN $^1\text{H}/\text{CDCl}_3$: 1.26 (s, 6H); 1.38 (s, 6H), 1.62 (m, 4H), 3.36 (s, 3H), 3.53 (m, 2H), 3.78 (m, 2H), 5.22 (s, 2H), 7.12 (d, 1H), 7.15 (d, 1H), 7.35 (t, 1H), 7.65 (dd, 1H), 7.96 (dd, 1H), 8.20 (d, 1H).

20 **EXEMPLE 20 :**

Acide 4-(4-Méthoxyéthoxyméthoxy-5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphthalen-2-ylselanyl)-3-méthoxy-benzoïque

Le produit est obtenu de manière analogue à l'exemple 7, à partir de 4-méthoxyéthoxyméthoxy-5,6,7,8-tetrahydro-5,5,8,8-tétramethylnaphtalene-2-
25 disélénide et du 4-iodo-3-méthoxybenzoate d'éthyle.

RMN $^1\text{H}/\text{CDCl}_3$: 1.26 (s, 6H); 1.42 (s, 6H), 1.66 (m, 4H), 3.35 (s, 3H), 3.54 (m, 2H), 3.81 (m, 2H), 3.98 (s, 3H), 5.27 (s, 2H), 6.94 (d, 1H), 7.25 (d, 1H), 7.30 (d, 1H), 7.48 à 7.53 (m, 2H).

30 **EXEMPLE 21 :**

Acide 3-(4-Méthoxyéthoxyméthoxy-5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphthalen-2-ylselanyl)-4-méthoxy-benzoïque

Le produit est obtenu de manière analogue à l'exemple 7, à partir de 4-méthoxyéthoxyméthoxy-5,6,7,8-tetrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-naphtalene-2-disélénide et du 3-iodo-4-méthoxybenzoate d'éthyle.

RMN ¹H/CDCl₃: 1.25 (s, 6H); 1.40 (s, 6H), 1.65 (m, 4H), 3.34 (s, 3H), 3.53 (m, 2H), 3.80 (m, 2H), 3.97 (s, 3H), 5.26 (s, 2H), 6.88 (d, 1H), 7.21 (d, 1H), 7.24 (d, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.94 (dd, 1H).

EXEMPLE 22 :

Acide 6-(4-Méthoxyméthoxy-5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphthalen-2-ylselanyl)-nicotinique

a) 4-méthoxyméthoxy-5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-naphtalene-2-disélénide

De manière analogue à l'exemple 1(a), à partir du 2-bromo-5,5,8,8-tétraméthyl-4-méthoxyméthoxy-5,6,7,8-tetrahydro-naphtalene, on obtient le composé attendu sous forme d'une huile orange.

b) Acide 6-(4-Méthoxyméthoxy-5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphthalen-2-ylselanyl)-nicotinique

Le produit est obtenu de manière analogue à l'exemple 7, à partir de 4-méthoxyméthoxy-5,6,7,8-tetrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-naphtalene-2-disélénide et du 6-iodo-nicotinate d'éthyle.

RMN ¹H/CDCl₃: 1.27 (s, 6H); 1.43 (s, 6H), 1.67 (m, 4H), 3.49 (s, 3H), 5.20 (s, 2H), 7.11 (d, 1H), 7.24 (d, 1H), 7.35 (d, 1H), 8.01 (dd, 1H), 9.07 (d, 1H).

EXEMPLE 23 :

Acide 6-(3-Méthoxyéthoxyméthoxy-5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphthalen-2-ylselanyl)-nicotinique

a) 3-méthoxyéthoxyméthoxy-5,6,7,8-tetrahydro-5,5,8,8-tetramethylnaphtalene-2-disélénide

De manière analogue à l'exemple 1(a), à partir du 2-bromo-5,5,8,8-tetramethyl-3-methoxyéthoxymethoxy-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalen, on obtient le composé

5 attendu sous forme d'une huile orange.

b) Acide 6-(3-Méthoxyéthoxyméthoxy-5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphthalen-2-ylselanyl)-nicotinique

Le produit est obtenu de manière analogue à l'exemple 7, à partir de 3-méthoxyéthoxyméthoxy-5,6,7,8-tetrahydro-5,5,8,8-tétramethylnaphtalene-2-disélénide et du 6-iodo-nicotinate d'éthyle.

RMN ¹H/CDCI₃: 1.25 (s, 6H); 1.31 (s, 6H), 1.69 (s, 4H), 3.36 (s, 3H), 3.51 (m, 2H), 3.74 (m, 2H), 5.22 (s, 2H), 7.04 (d, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.97 (dd, 1H), 9.05 (d, 1H).

EXEMPLE 24 :

Acide 2-(3-Méthoxyéthoxyméthoxy-5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphthalen-2-ylselanyl)-nicotinique

Le produit est obtenu de manière analogue à l'exemple 7, à partir de 3-méthoxyéthoxyméthoxy-5,6,7,8-tetrahydro-5,5,8,8-tétramethylnaphtalene-2-disélénide et du 2-iodo-nicotinate d'éthyle.

RMN ¹H/CDCI₃: 1.25 (s, 6H); 1.31 (s, 6H), 1.68 (s, 4H), 3.37 (s, 3H), 3.52 (m, 2H), 3.74 (m, 2H), 5.17 (s, 2H), 7.10 (dd, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 8.29 (dd, 1H), 8.44 (dd, 1H).

EXEMPLE 25 :

Acide 4-(3-Méthoxyéthoxyméthoxy-5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphthalen-2-ylselanyl)-benzoïque

Le produit est obtenu de manière analogue à l'exemple 7, à partir de 3-méthoxyéthoxyméthoxy-5,6,7,8-tetrahydro-5,5,8,8-tétraméthylnaphtalene-2-disélénide et du 4-iodo-benzoate d'éthyle.

5 RMN ¹H/CDCl₃: 1.19 (s, 6H); 1.29 (s, 6H), 1.63 (s, 4H), 3.36 (s, 3H), 3.50 (m, 2H), 3.71 (m, 2H), 5.22 (s, 2H), 7.16 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.41 (d, 2H), 7.93 (d, 2H).

EXEMPLE 26 :

10 **Acide 3-(3-Méthoxyéthoxyméthoxy-5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphthalen-2-ylselanyl)-benzoïque**

Le produit est obtenu de manière analogue à l'exemple 7, à partir de 3-méthoxyéthoxyméthoxy-5,6,7,8-tetrahydro-5,5,8,8-tétraméthylnaphtalene-2-disélénide et du 3-iodo-benzoate d'éthyle.

15 RMN ¹H/CDCl₃: 1.12 (s, 6H); 1.27 (s, 6H), 1.63 (m, 4H), 3.37 (s, 3H), 3.52 (m, 2H), 3.77 (m, 2H), 5.26 (s, 2H), 7.12 (s, 1H), 7.13 (s, 1H), 7.38 (t, 1H), 7.69 (dd, 1H), 7.99 (dd, 2H), 8.25 (d, 1H).

EXEMPLE 27 :

Acide 6-(3,5-Di-*tert*-butyl-2-méthoxyméthoxy-phénylselanyl)-nicotinique
20a) 2-bromo-4,6-di-*tert*-butyl-1-méthoxyméthoxyphenyl.

Un mélange de 2-bromo-4,6-di-*tert*-butyl-phénol (4,4 mmol), de carbonate de césium (2,95 g) et de chlorure de méthoxyméthyle (4,8 mmol) dans le DMF (18 ml) est agité à température ambiante pendant 24 h. Le milieu réactionnel est extrait par de l'éther éthylique. La phase organique est lavée à l'eau, séchée
25 sur sulfate de magnésium et concentrée à l'évaporateur rotatif. Le produit est purifié par filtration sur silice

b) 4,6-di-*tert*-butyl-1-méthoxyméthoxyphen-2-yl diselenide.

De manière analogue à l'exemple 10(c), à partir de 10 g du produit obtenu
30 précédemment, de 1,1 g de magnésium et de 2,63 g de sélénium, on obtient 7,6 g (76%) du produit attendu sous forme d'un solide jaune.

RMN $^1\text{H}/\text{CDCl}_3$: 1.18 (s, 9H); 1.42 (s, 9H); 3.68 (s, 3H); 5.08 (s, 2H); 7.23 (d, 1H); 7.54 (d, 1H).

c) Acide 6-(3,5-Di-*tert*-butyl-2-méthoxyméthoxy-phénylselanyl)-nicotinique

- 5 Le produit est obtenu de manière analogue à l'exemple 7, à partir de 4,6-di-*tert*-butyl-1-méthoxyméthoxyphen-2-yl disélénide et de 6-iodo-nicotinate d'éthyle

RMN $^1\text{H}/\text{CDCl}_3$: 1.30 (s, 9H); 1.45 (s, 9H); 3.51 (s, 3H); 5.17 (s, 2H); 6.94 (d, 1H); 7.50 (d, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.98 (dd, 1H), 9.05 (d, 1H).

10 **EXEMPLE 28 :**

Acide 2-(3,5-Di-*tert*-butyl-2-méthoxyméthoxy-phénylselanyl)-nicotinique

Le produit est obtenu de manière analogue à l'exemple 7, à partir de 4,6-di-*tert*-butyl-1-méthoxyméthoxyphen-2-yl disélénide et de 2-iodo-nicotinate d'éthyle

- 15 RMN $^1\text{H}/\text{CDCl}_3$: 1.30 (s, 9H); 1.46 (s, 9H); 3.51 (s, 3H); 5.16 (s, 2H); 7.12 (dd, 1H); 7.44 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 8.30 (dd, 1H), 8.46 (dd, 1H).

EXEMPLE 29 :

Acide 4-(3,5-Di-*tert*-butyl-2-méthoxyméthoxy-phénylselanyl)-benzoïque

- 20 Le produit est obtenu de manière analogue à l'exemple 7, à partir de 4,6-di-*tert*-butyl-1-méthoxyméthoxyphen-2-yl disélénide et de 4-iodo-benzoate d'éthyle

RMN $^1\text{H}/\text{CDCl}_3$: 1.25 (s, 9H); 1.44 (s, 9H); 3.55 (s, 3H); 5.15 (s, 2H); 7.33 à 7.41 (m, 3H); 7.92 (d, 2H).

EXEMPLE 30 :

- 25 **Acide 3-(3,5-Di-*tert*-butyl-2-méthoxyméthoxy-phénylselanyl)-benzoïque**

Le produit est obtenu de manière analogue à l'exemple 7, à partir de 4,6-di-*tert*-butyl-1-méthoxyméthoxyphen-2-yl disélénide et de 3-iodo-benzoate d'éthyle

RMN $^1\text{H}/\text{CDCl}_3$: 1.20 (s, 9H); 1.44 (s, 9H); 3.60 (s, 3H); 5.17 (s, 2H); 7.15 (d, 1H), 7.32 à 7.36 (m, 2H), 7.56 (dd, 1H); 7.96 (dd, 1H), 8.18 (d, 1H).

EXEMPLE 31 :**Acide 6-[4-adamantan-1-yl-3-benzyloxy-phenylsélénalyl]-nicotinique****a) 2-(adamantan-1-yl)-5-bromo-1-(2-méthoxyéthoxyméthoxy)-phenyl**

De l'hydrure de sodium à 60% (2,5 g) est additionné par fractions à une solution de 2-(adamantan-1-yl)-5-bromo-1-phenol (20,9 g) dans un mélange de THF et de DMF (5/5). L'agitation est poursuivie 30 mn à T.A. après la fin de l'addition, puis du chlorure de méthoxyéthoxyméthyle (8,92g) est additionné. Le milieu réactionnel est agité 4 h. à T.A. puis est traité avec de l'eau et de l'éther éthylique. La phase organique est lavée à l'eau, séchée sur sulfate de magnésium et concentrée. Après filtration sur silice, on obtient 17 g (64%) de produit attendu sous forme d'un solide blanc. $P_f=88^{\circ}\text{C}$.

b) 4-Adamantan-1-yl-3-(2-methoxy-ethoxymethoxy)-phenyldisélénide.

De manière analogue à l'exemple 1 (a), à partir de 13,04 g de 2-(adamantan-1-yl)-5-bromo-1-méthoxyéthoxyméthoxyphenyl, on obtient 9,9 g (76%) de produit attendu sous forme d'une huile jaune.

RMN $^1\text{H}/\text{CDCl}_3$: 1.55 (s, 6H) ; 2.05 (d, 9H) ; 3.38 (s, 3H) ; 3.57 (m, 2H) ; 3.82 (m, 2H) ; 5.27 (s, 2H) ; 7.11 (d, 1H) ; 7.22 (dd, 1H) ; 7.38 (d, 1H).

c) 4-Adamantan-1-yl-3-hydroxy-phenyldisélénide.

Un mélange du produit précédemment obtenu (200 mg), d'acide sulfurique concentré (1,4 ml) de méthanol (20ml) et de THF (20 ml) est agité 12h à température ambiante. Le milieu réactionnel est extrait à l'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée deux fois à l'eau séchée sur sulfate de magnésium et concentré à l'évaporateur rotatif sous vide. Le produit attendu est purifié par chromatographie flash pour donner une poudre orangée.

d) 4-Adamantan-1-yl-3-benzyloxy-phenyldisélénide.

Un mélange du produit précédemment obtenu (4,4 mmol), de carbonate de césium (2,95 g) et de chlorure de benzyle (1,3 ml) dans le DMF (18 ml) est agité à température ambiante pendant 24 h. Le milieu réactionnel est extrait par

de l'éther éthylique. La phase organique est lavée à l'eau, séchée sur sulfate de magnésium et concentrée à l'évaporateur rotatif. Le produit est purifié par filtration sur silice (heptane puis dichlorométhane). On obtient le composé attendu sous forme d'une poudre jaune.

5

e) Acide 6-[4-adamantan-1-yl-3-benzyloxy-phenylsélénalyl]-nicotinique

Le produit est obtenu de manière analogue à l'exemple 7, à partir de 4-Adamantan-1-yl-3-benzyloxy-phenyldisélénide et de 6-iodo-nicotinate d'éthyle

RMN ¹H/ CDCl₃, acétone D₆: 1.74 (s, 6H); 2.06 (s, 3H); 2.17 (s, 6H); 5.12 (s, 2H); 6.97 (d, 1H), 7.26 à 7.48 (m, 8H), 7.95 (dd, 1H), 9.04 (d, 1H).

10

EXEMPLE 32 :

Acide 6-(3,5-Di-*tert*-butyl-2-benzyloxy-phénylsélanyl)-nicotinique

a) 3,5-Di-*tert*-butyl-2-benzyloxy-phényldisélénide

Le mode opératoire est identique à celui suivi pour l'exemple 31 (c) et 31 (d), appliqué au produit de l'exemple 27 (b).

15

b) Acide 6-(3,5-Di-*tert*-butyl-2-benzyloxy-phénylsélanyl)-nicotinique

Le produit est obtenu de manière analogue à l'exemple 7, à partir de 3,5-Di-*tert*-butyl-2-benzyloxy-phényldisélénide et de 6-iodo-nicotinate d'éthyle

20

¹H/ CDCl₃, acétone D₆: 1.33 (s, 9H); 1.44 (s, 9H); 5.13 (s, 2H); 7.00 (d, 1H); 7.24 à 7.32 (m, 5H), 7.51 (d, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.98 (dd, 1H), 9.01 (d, 1H).

EXEMPLE 33 :

**Acide 3-méthoxy-4-(4-benzyloxy-5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl
naphtalen-2-ylsélanyl)-benzoïque**

25

a) 4-hydroxy-5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthylnaphtalène-2-disélénide

Le produit de l'exemple 22(a), 4-méthoxyméthoxy-5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthylnaphtalène-2-disélénide (12,4g) est traité de manière analogue à

l'exemple 15(b), on obtient 11 g (100%) du composé attendu sous forme d'un solide jaune. Tf=200°C.

RMN ¹H/ CDCl₃: 1.22(s,6H); 1.42(s,6H); 1.63(m,4H); 5.25(s,1H); 6.75(d,1H); 7.11(d,1H)

5 b) 4-benzyloxy-5,6,7,8-tetrahydro-5,5,8,8-tetramethylnaphtalene-2-disélénide

Un mélange du produit précédemment obtenu (2,5 g, 4,4 mmol), de carbonate de césium (2,95 g) et de chlorure de benzyle (1,3 ml) dans le DMF (18 ml) est agité à température ambiante pendant 24 h. Le milieu réactionnel est extrait par de l'éther éthylique. La phase organique est lavée à l'eau, séchée sur sulfate
10 de magnésium et concentrée à l'évaporateur rotatif. Le produit est purifié par filtration sur silice (heptane puis dichlorométhane). On obtient 2,1 g (63%) du composé attendu sous forme d'une poudre jaune.

RMN ¹H/CDCl₃: 1.21(s,6H); 1.34(s,6H); 1.59 (m,4H); 4.96 (s,2H); 7.02 (d,1H); 7.21(d,1H); 7.29 à 7.41 (m, 5H).

15

c) Acide 3-méthoxy-4-(4-benzyloxy-5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl
naphtalen-2-ylsélanyl)-benzoïque

Le produit est obtenu de manière analogue à l'exemple 7, à partir de 4-
benzyloxy-5,6,7,8-tetrahydro-5,5,8,8-tetramethylnaphtalene-2-disélénide et de
20 4-iodo-3-méthoxybenzoate d'éthyle

RMN ¹H/ CDCl₃: 1.27 (s, 6H), 1.43 (s, 6H), 1.66 (m, 4H), 3.98 (s, 3H), 5.04 (s, 2H), 6.88 (d, 1H), 7.01 (d, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.33 à 7.52 (m, 7H).

EXEMPLE 34 :

25 **Acide 4-(4-benzyloxy-5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthylnaphtalen-2-ylsélanyl)-benzoïque**

Le produit est obtenu de manière analogue à l'exemple 7, à partir de 4-
benzyloxy-5,6,7,8-tetrahydro-5,5,8,8-tetramethylnaphtalene-2-disélénide et de
4-iodo-benzoate d'éthyle

RMN ¹H/ CDCl₃: 1.26 (s, 6H), 1.41 (s, 6H), 1.65 (m, 4H), 5.02 (s, 2H), 6.92 (d, 1H), 7.22 (d, 1H), 7.31 à 7.41 (m, 7H), , 7.90 (d, 2H).

EXEMPLE 35 :

5 **Acide 6-(4-benzyloxy-5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthylnaphtalen-2-ylsélanyl)-nicotinique**

Le produit est obtenu de manière analogue à l'exemple 7, à partir de 4-benzyloxy-5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthylnaphtalene-2-disélenide et de 6-iodo-nicotinate d'éthyle

10 RMN ¹H/ CDCl₃: 1.28 (s, 6H), 1.43 (s, 6H), 1.67 (m, 4H), 5.07 (s, 2H), 7.00 (d, 1H), 7.04 (d, 1H), 7.32 à 7.44 (m, 6H), 7.96 (dd, 1H), 9.06 (d, 1H).

EXEMPLE 36 :

15 **Acide 3-méthoxy-4-(3-benzyloxy-5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl naphtalen-2-ylsélanyl)-benzoïque**

a) 3-hydroxy-5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthylnaphtalene-2-disélenide

Le produit de l'exemple 23(a), 3-méthoxyéthoxyméthoxy-5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthylnaphtalene-2-disélenide est traité de manière analogue à l'exemple 31(c), on obtient le composé attendu sous forme d'un solide jaune (100%).

b) 3-benzyloxy-5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthylnaphtalene-2-disélenide

Le produit précédemment obtenu est traité de manière analogue à l'exemple 33(b)

25

c) Acide 3-méthoxy-4-(3-benzyloxy-5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl naphtalen-2-ylsélanyl)-benzoïque

Le produit est obtenu de manière analogue à l'exemple 7, à partir de 3-benzyloxy-5,6,7,8-tetrahydro-5,5,8,8-tetramethylnaphtalene-2-diséléénide et de 4-iodo-3-méthoxybenzoate d'éthyle

5 RMN ¹H/ CDCl₃: 1.22 (s, 6H), 1.25 (s, 6H), 1.67 (s, 4H), 3.97 (s, 3H), 5.07 (s, 2H), 6.89 (d, 1H), 6.90 (d, 1H), 7.22 à 7.25 (m, 5H), 7.50 à 7.53 (m, 3H).

EXEMPLE 37 :

Acide 6-(3-benzyloxy-5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthylnaphtalen-2-ylsélanyl)-nicotinique

10 Le produit est obtenu de manière analogue à l'exemple 7, à partir de 3-benzyloxy-5,6,7,8-tetrahydro-5,5,8,8-tetramethylnaphtalene-2-diséléénide et de 6-iodo-nicotinate d'éthyle

RMN ¹H/ acétone D₆, CDCl₃: 1.25 (s, 6H), 1.27 (s, 6H), 1.68 (s, 4H), 5.08 (s, 2H), 6.94 (s, 1H), 7.04 (d, 1H), 7.31 (s, 3H), 7.62 (s, 1H), 7.94 (dd, 1H), 9.04 (d, 1H).

15

EXEMPLE 38 :

Acide 4-(3-hexyloxy-5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthylnaphtalen-2-ylsélanyl)3-méthoxy-benzoïque

a) 3-hexyloxy-5,6,7,8-tetrahydro-5,5,8,8-tetramethylnaphtalene-2-diséléénide

20 De l'hydrure de sodium à 60% (225 mg, 5,63 mmol) est additionné par fractions à une solution de 4-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydro-5,5,8,8-tetramethylnaphtalene-2-diséléénide (1,2 g, 2,56 mmol) dans 15 ml de THF et 15 ml de THF. L'agitation est poursuivie 30 mn à T.A. après la fin de l'addition, puis du iodohexane (1 ml, 6,8 mmol) est additionné. Le milieu réactionnel est agité 4 h. à T.A. puis est
25 traité avec de l'eau et de l'éther éthylique. La phase organique est lavée à l'eau, séchée sur sulfate de magnésium et concentrée. Après purification par chromatographie sur silice (heptane 95, CH₂Cl₂ 5), le produit est obtenu sous forme d'une huile jaune.

30 RMN ¹H/CDCl₃: 0.90 (m, 9H); 1.30 à 1.48 (m, 12H); 1.59 (m, 4H); 1.77 (m, 2H); 3.85 (t, 2H), 6.92(d, 1H); 7.17(d, 1H).

b) Acide 4-(3-hexyloxy-5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthylnaphtalen-2-ylsélanyl)3-méthoxy-benzoïque

Le produit est obtenu de manière analogue à l'exemple 7, à partir de 3-hexyloxy-5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthylnaphtalène-2-disélenide et de 4-iodo-3-méthoxybenzoate d'éthyle

RMN ¹H/ CDCl₃: 0.89 (t, 3H), 1.27 (s, 6H), 1.30 à 1.37 (m, 4H), 1.42 (s, 6H), 1.48 (m, 2H), 1.63 (m, 4H), 1.82 (m, 2H), 3.90 (t, 2H), 3.98 (s, 3H), 6.91 (d, 1H), 6.93 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.49 à 7.55 (m, 2H).

10 EXEMPLE 39 :

Acide 6-(3-hexyloxy-5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthylnaphtalen-2-ylsélanyl)-nicotinique

Le produit est obtenu de manière analogue à l'exemple 7, à partir de 3-hexyloxy-5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthylnaphtalène-2-disélenide et de 6-iodo-nicotinate d'éthyle

RMN ¹H/ CDCl₃: 0.89 (t, 3H), 1.27 (s, 6H), 1.30 à 1.37 (m, 4H), 1.42 (s, 6H), 1.48 (m, 2H), 1.63 (m, 4H), 1.84 (m, 2H), 3.92 (t, 2H), 6.97 (d, 1H), 7.08 (d, 1H), 7.29 (d, 1H), 8.00 (dd, 1H), 9.08 (d, 1H).

20 EXEMPLE 40 :

Acide 4-(5-adamantan-1-yl-4-benzyloxy-2-méthyl-phenylselenalyl)-benzoïque

a) 5-Adamantan-1-yl-4-benzyloxy-2-méthyl-phenyl disélenide.

25 Le mode opératoire est identique à celui suivi pour l'exemple 31 (c) et 31 (d), appliqué au produit de l'exemple 16 (a).

b) Acide 4-(5-adamantan-1-yl-4-benzyloxy-2-méthyl-phenylselenalyl)-benzoïque

Le produit est obtenu de manière analogue à l'exemple 7, à partir de 5-Adamantan-1-yl-4-benzyloxy-2-méthyl-phenyl disélénide et de 4-iodobenzoate d'éthyle.

RMN ¹H/ acétone D₆, CDCl₃: 1.70 (s, 6H); 2.02 (s, 3H), 2.11 (s, 6H), 2.41 (s, 3H), 5.16
5 (s, 2H), 6.85 (dd, 1H), 6.98 (s, 1H), 7.35 à 7.58 (m, 6H), 7.97 (dd, 2H), 9.05 (d, 1H).

EXEMPLE 41 :

6-[3-[5-(*tert*-butyl-diméthyl-silanyloxy)-pentyloxyméthyl]-5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-naphthalen-2-ylsélanyl] nicotinate d'éthyle.

10

a) Acétate de 5-(3-bromo-5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphthalen-2-yloxy)-pentyl.

Une solution de 3-bromo-5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydronaphtalen-2-ol
(10g, 0,35 mol), d'acétate de 5-bromopentyle (8,15 g), et de carbonate de
15 potassium (33,6 g) dans la méthyléthylcétone (200 ml), est chauffée à reflux
pendant 2 heures. Le milieu réactionnel est traité par de l'eau et de l'acétate
d'éthyle. Après décantation, la phase organique est lavée deux fois à l'eau,
séchée sur sulfate de magnésium et concentrée à l'évaporateur rotatif sous
vide à 40 °C. Le produit est purifié par chromatographie flash sur colonne de
20 silice.

Huile jaune. Rendement: 93%.

b) [5-(3-Bromo-5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphthalen-2-yloxy)-pentyloxy]-*tert*-butyl-diméthyl-silane

25 L'acétate précédemment obtenu est saponifié puis le groupement hydroxyle
résultant est protégé selon le mode opératoire suivant: Du chlorure de *tert*-
butyldiméthylsilane (2,64 g) est additionné à un mélange de 5-(3-Bromo-5,5,8,8-
tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphthalen-2-yloxy)-pentan-1-ol (4,3g, 11,7
mmol) et d'hydruure de sodium à 80% (422 mg) dans le THF (20ml).

30 Le mélange est agité à température ambiante 2 h. La solution est versée dans
un mélange d'eau et d'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée deux fois
par de l'eau, séchée sur sulfate de magnésium, et concentrée à l'évaporateur

rotatif sous vide à 40°C. Le produit est purifié par chromatographie flash sur colonne de silice.

Huile jaune. Rendement: 64%.

- 5 c) 3-[5-(*tert*-Butyl-diméthyl-silanyloxy)-pentyloxy]-5,5,8,8-tetraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphthalene-2-disélenide

Le produit attendu est obtenu à partir du bromé précédemment obtenu, de façon similaire à l'exemple 1a. Huile jaune. Rendement : 10%.

- 10 d) 6-[3-[5-(*tert*-butyl-diméthyl-silanyloxy)-pentyloxy]-5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-naphthalen-2-ylsélanyl] nicotinate d'éthyle.

De manière analogue à l'exemple 1(b), par réaction de 257 mg (0,27 mmol) de disélenide précédemment obtenu dans 25 ml d'éthanol avec 119 mg de borohydrure de sodium, 120 mg (0,43 mmol) de 6-iodonicotinate d'éthyle et 4 mg de dibromure de bis (bipyridine) nickel (II) , on obtient 152 mg (56%) du
15 dérivé attendu sous forme d'une huile jaune.

RMN 1H (CDCl₃) : 0,00 (6H, s), 0,85 (9H, s), 1,22 (6H, s), 1,30 (6H, s), 1,33 à 1,50 (6H, m), 1,60 à 1,67 (7H, m), 3,48 (2H, t), 3,92 (2H, t), 4,35 (2H, q), 6,84 (1H, s), 6,99 (1H, d), 7,57 (1H, s), 7,91 (1H, dd), 8,97 (1H, d).

20 **EXEMPLE 42 :**

Acide 6-[3-[5-(*tert*-butyl-diméthyl-silanyloxy)-pentyloxy]-5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-naphthalen-2-ylsélanyl] nicotinique.

De manière analogue à l'exemple 2, par réaction de 312 mg (0,49 mmol) de 6-[3-[5-(*tert*-butyl-diméthyl-silanyloxy)-pentyloxy]-5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-naphthalen-2-ylsélanyl] nicotinate d'éthyle avec 213 mg (5,3 mmol)
25 de soude dans un mélange THF/éthanol (5ml/5ml), on obtient 210 mg (71%) de poudre jaune. Tf : 161°C.

EXEMPLE 43 :

30 **Acide 6-[3-(5-hydroxypentyloxy)-5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-naphthalen-2-ylsélanyl] nicotinique.**

Un mélange du produit de l'exemple précédent (210 mg, 0,35 mmol), d'une solution 1M dans le THF de fluorure de tétra-n-butylammonium (380 ul) dans le THF 5ml) est agité à température ambiante 3h. 380 ul de la solution de fluorure de tétra-n-butylammonium sont rajoutés au milieu réactionnel. L'agitation est
5 poursuivie 3,5 h, puis on rajoute encore 380 ul de TBAF et l'addition est poursuivie 1h20 de plus. Le milieu réactionnel est traité par une solution d'HCl 1N et de l'acétate d'éthyle. Après décantation la phase organique est lavée à l'eau, séchée sur sulfate de magnésium anhydre et concentrée. Le produit est purifié par cristallisation dans un mélange heptane, éther éthylique. Masse :
10 194 mg, poudre blanche. Pf=190-192°C.

EXEMPLE 44 :

4-(5,5,8,8-Tétraméthyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalen-2-ylselanyl)-benzoate d'ethyle.

15

(a) 5,6,7,8-tetrahydro-5,5,8,8-tetramethylnaphtalene-2-disélénidé.

Une solution de tert-butyllithium 1,7 M dans le pentane (37,4 mmol, 22 ml) est additionnée à une solution de 2-bromo-5,6,7,8-tetrahydro-5,5,8,8-tetraméthylnaphtalene (4,22 g, 15,8 mmol) dans le THF (100 ml) à -78°C en 10
20 min. Le mélange est agité à 0°C 30 min. Le sélénium(1,33 g, 16,8 mmol) est additionné en 2 fois. Le mélange est agité à 0°C 15 min, puis à température ambiante 30 min. Une solution d'HCl 1N (40 ml) est additionnée, puis le mélange réactionnel est traité par de l'éther éthylique. La phase organique est lavée 2 fois à l'eau, séchée sur sulfate de magnésium anhydre et concentrée à
25 l'évaporateur rotatif sous vide à 40°C. 10 ml d'éthanol et 50 mg de soude sont additionnés à l'huile obtenue. Le mélange est agité vigoureusement quelques minutes à l'air (qsp tout précipite), puis est concentré à l'évaporateur rotatif sous vide à 40°C. Le solide obtenu est filtré sur silice (élution heptane) puis cristallisé dans un mélange éthanol / éther.

30 Solide orange. Masse : 2,9 g. Rendement : 69%.

RMN ¹H (CDCl₃) : 1,21 (6H, s), 1,25 (6H, s), 1,65 (4H, s), 7,20 (1H Ar, d, J=8,25 Hz), 7,38 (1H Ar, dd, J=1,9 Hz, J=8,25 Hz), 7,51 (1H Ar, d, J=1,9 Hz).

b) 4-(5,5,8,8-Tétraméthyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalen-2-ylselanyl)-benzoate d'éthyle.

De manière analogue à l'exemple 1(b), par réaction de 213 mg (0,4 mmol) de disélénide précédemment obtenu dans 20 ml d'éthanol avec 73 mg de borohydrure de sodium (1,92 mmol), 177 mg (0,64 mmol) de 4-iodobenzoate d'éthyle et 37 mg de tétrakis triphénylphosphine palladium. Après purification par chromatographie flash (heptane 70-CH₂Cl₂ 30), on obtient 151 mg du dérivé attendu sous forme d'un solide jaune. Tf=73°C.

RMN 1H (CDCl₃) : 1,26 (6H, s), 1,29 (6H, s), 1,37 (t, 3H), 1,70 (4H, s), 4,34 (q, 2H), 7,15 à 7,25 (m, 3H), 7,32 (1H, d), 7,44 (1H, d), 7,89 (1H, d).

EXEMPLE 45 :

4-(3-Méthoxyéthoxyméthoxy-5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphthalen-2-ylselanyl)-benzoate d'éthyle

De manière analogue à l'exemple 1(b), par réaction de 3,35 g (4,5 mmol) de 3-méthoxyéthoxyméthoxy-5,6,7,8-tetrahydro-5,5,8,8-tetramethylnaphtalene-2-disélénide dans 100 ml d'éthanol avec 501 mg de borohydrure de sodium (13,5 mmol), 2,5 g (9 mmol) de 4-iodobenzoate d'éthyle et 90 mg de Bis (bipyridine) nickel II dibromide. Après purification par chromatographie flash (heptane 85, AcOEt 15), on obtient 2,58 g du dérivé attendu sous forme d'une huile jaune (83%).

EXEMPLE 46 :

4-(3-Hydroxy-5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphthalen-2-ylselanyl)-benzoate d'éthyle.

Un mélange de 4-(3-Méthoxyéthoxyméthoxy-5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphthalen-2-ylselanyl)-benzoate d'éthyle (2,3 g, 4,4 mmol) d'acide sulfurique concentré (475 ul) de méthanol (40ml) et de THF (20 ml) est agité 48h. à température ambiante. Le milieu réactionnel est extrait à l'éther d'éthylque. La phase organique est lavée deux fois à l'eau séchée sur sulfate

de magnésium et concentré à l'évaporateur rotatif sous vide. Le produit est purifié par cristallisation dans l'heptane. On obtient 2,06 g (97%) du composé attendu sous forme d'une poudre orangée. Tf=113°C.

5 **EXEMPLE 47 :**

Acide 4-(3-Hydroxy-5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphthalen-2-ylselanyl)-benzoïque.

De manière analogue à l'exemple 2, par réaction de 400 mg (0,92 mmol) de 4-(3-Hydroxy-5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphthalen-2-ylselanyl)-
10 benzoate d'éthyle avec 336 mg (8,4 mmol) de soude dans un mélange THF/éthanol (20ml/20ml), on obtient 214 mg (58%) de poudre rose. Tf :217°C.

EXEMPLE 48 :

15 **6-(3-Méthoxyéthoxyméthoxy-5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphthalen-2-ylselanyl)-nicotinate d'éthyle**

De manière analogue à l'exemple 1(b), par réaction de 3,35 g (4,5 mmol) de 3-méthoxyéthoxyméthoxy-5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthyl-naphtalène-2-disélénide dans 100 ml d'éthanol avec 501 mg de borohydrure de sodium (13,5 mmol), 2,5 g (9 mmol) de 4-iodobenzoate d'éthyle et 90 mg de Bis (bipyridine)
20 nickel II dibromide. Après purification par chromatographie flash (heptane 85, AcOEt 15), on obtient 2,09 g du dérivé attendu sous forme d'une huile jaune (45%).

RMN ¹H/CDCl₃: 1,25 (s, 6H), 1,31 (s, 6H), 1,38 (t, 3H), 1,69 (m, 4H), 3,36 (s, 3H), 3,50 (m, 2H), 3,73 (m, 2H), 4,37 (q, 2H), 5,22 (s, 2H), 7,01 (d, 1H), 7,22 (s,
25 1H), 7,60 (s, 1H), 7,94 (dd, 1H), 8,99 (d, 1H).

EXEMPLE 49 :

6-(3-Hydroxy-5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphthalen-2-ylselanyl)-nicotinate d'éthyle.

Un mélange de 6-(3-Méthoxyéthoxyméthoxy-5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphthalen-2-ylselanyl)-nicotinate d'éthyle (2,6 g, 5 mmol) d'acide sulfurique concentré (535 ul) d'éthanol (75ml) et de THF (25 ml) est agité 3 jours à température ambiante. Le milieu réactionnel est extrait à l'éther d'éthylque. La phase organique est lavée deux fois à l'eau séchée sur sulfate de magnésium et concentré à l'évaporateur rotatif sous vide. Le solide obtenu est lavé à l'éther éthylique. On obtient 2,01 g (93%) du composé attendu sous forme d'une poudre orangée. Tf=138°C.

10 EXEMPLE 50 :

Acide 6-(3-Hydroxy-5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphthalen-2-ylselanyl)-nicotinique.

De manière analogue à l'exemple 2, par réaction de 400 mg (0,92 mmol) de 6-(3-Hydroxy-5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphthalen-2-ylselanyl)-nicotinate d'éthyle avec 357 mg (8,9 mmol) de soude dans un mélange THF/éthanol (20ml/20ml), on obtient 60 mg (16%) de poudre jaune. Tf :250°C.

EXEMPLE 51 :

6-[3-(3-éthoxy-carbonyl-propoxy)-5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphthalen-2-ylselanyl]-nicotinate d'éthyle.

Dans un tricol, on introduit 432 mg (102,0 mmoles) de 6-(3-Hydroxy-5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphthalen-2-ylselanyl)-nicotinate d'éthyle, 276 mg (2 mmoles) de carbonate de potassium et 390 mg (2 mmol) de 4-bromobutanoate d'éthyle. Le mélange est chauffé à 80°C pendant 12h. On verse le milieu réactionnel dans l'eau, extrait avec de l'éther éthylique, décante la phase organique, lave à l'eau, sèche sur sulfate de magnésium, évapore. Après purification par chromatographie flash (heptane 9, AcOEt 1), on recueille 467 mg (85%) du composé attendu, sous la forme d'une huile orangée.

RMN $^1\text{H}/\text{CDCl}_3$: 1,20 à 1,31 (m, 15H), 1,38 (t, 3H), 1,69 (s, 4H), 1,96 (m, 2H), 2,38 (t, 2H), 2,85 (t, 2H), 4,12 (q, 2H), 4,36 (q, 2H), 6,88 (d, 1H), 7,02 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 8,26 (dd, 2H), 8,83 (d, 1H).

5 **EXEMPLE 52 :**

Acide 6-[3-(3-carboxy-propoxy)-5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphthalen-2-ylselanyl]-nicotinique.

De manière analogue à l'exemple 2, par réaction de 340 mg (0,62 mmol) de 6-[3-(3-éthoxy-carbonyl-propoxy)-5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-
10 naphthalen-2-ylselanyl]-nicotinate d'éthyle avec 250 mg (62,2 mmol) de soude dans l'éthanol (10ml), on obtient 211 mg (69%) de poudre blanche. Tf : 177°C.

EXEMPLE 53 :

15 **4-[3-(3-éthoxycarbonyl-propoxy)-5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphthalen-2-ylselanyl]-benzoate d'éthyle.**

De manière analogue à l'exemple 51, par réaction de 300 mg (0,86 mmol) de 4-(3-hydroxy-5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphthalen-2-ylselanyl)-benzoate d'éthyle avec 336 mg (1,72 mmol) de 4-bromobutanoate d'éthyle et de 238 mg de carbonate de potassium dans la MEC (10ml), on obtient 364 mg
20 (78%) d'une huile jaune.

RMN $^1\text{H}/\text{CDCl}_3$: 1,16 à 1,32 (m, 15H), 1,38 (t, 3H), 1,66 (m, 4H), 1,98 (m, 2H), 2,30 (t, 2H), 3,98 (t, 2H), 4,08 (q, 2H), 4,35 (q, 2H), 6,78 (s, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,41 (dd, 2H), 7,87 (dd, 2H).

25 **EXEMPLE 54 :**

Acide 4-[3-(3-carboxy-propoxy)-5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro naphthalen-2-ylselanyl]-benzoïque.

De manière analogue à l'exemple 2, par réaction de 250 mg (0,46 mmol) de 4-[3-(3-carboxy-propoxy)-5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphthalen-2-
30 ylselanyl]-benzoate d'éthyle avec 183 mg (4,6 mmol) de soude dans un

mélange THF/éthanol (5/5ml), on obtient 172 mg (76%) de poudre blanche.
Tf : 230°C.

EXEMPLE 55 :

- 5 **4-[3-(7-méthoxycarbonyl-heptyloxy)-5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphthalen-2-ylselanyl]-benzoate d'éthyle.**

De manière analogue à l'exemple 51, par réaction de 370 mg (0,86 mmol) de 4-(3-hydroxy-5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphthalen-2-ylselanyl)-benzoate d'éthyle avec 408 mg (1,72 mmol) de 8-bromo-octanoate de méthyle et de 238 mg de carbonate de potassium dans la MEC (10ml), on obtient 502 mg (99%) d'une huile jaune.

RMN ¹H/CDCl₃: 1,16 (s, 6H), 1,26 à 1,29 (m, 12H), 1,38 (t, 3H), 1,56 à 1,68 (m, 8H), 2,28 (t, 2H), 3,66 (s, 3H), 3,92 (t, 2H), 4,36 (q, 2H), 6,78 (s, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,41 (dd, 2H), 7,88 (dd, 2H).

15

EXEMPLE 56 :

Acide 4-[3-(7-carboxy-heptyloxy)-5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphthalen-2-ylselanyl]-benzoïque.

De manière analogue à l'exemple 2, par réaction de 410 mg (0,7 mmol) de 4-[3-(7-méthoxycarbonyl-heptyloxy)-5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphthalen-2-ylselanyl]-benzoate d'éthyle avec 280 mg (7 mmol) de soude dans un mélange THF/éthanol (5/5ml), on obtient 326 mg (85%) de poudre blanche. Tf : 183°C.

25 **EXEMPLE 57 :**

6-[3-(7-méthoxycarbonyl-heptyloxy)-5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphthalen-2-ylselanyl]-nicotinate d'éthyle.

De manière analogue à l'exemple 51, par réaction de 460 mg (1,06 mmol) de 6-(3-hydroxy-5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphthalen-2-ylselanyl)-nicotinate d'éthyle avec 515 mg (2,17 mmol) de 8-bromo-octanoate de méthyle

30

et de 295 mg de carbonate de potassium dans la MEC (10ml), on obtient 487 mg (78%) d'une huile jaune.

EXEMPLE 58 :

5 **6-[3-(7-carboxy-heptyloxy)-5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphthalen-2-ylselanyl]-nicotinique.**

De manière analogue à l'exemple 2, par réaction de 390 mg (0,66 mmol) de 6-[3-(7-méthoxycarbonyl-heptyloxy)-5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphthalen-2-ylselanyl]-nicotinate d'éthyle avec 265 mg (6,6 mmol) de soude
10 dans un mélange THF/éthanol (5/1ml), on obtient 277 mg (77%) de poudre blanche. Tf : 186°C.

EXEMPLE 59 :

15 **6-(3-(2-acétoxy-éthoxy)-5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphthalen-2-ylselanyl)-nicotinate d'éthyle**

a) acétate de (2-bromoéthyle).

De l'anhydride acétique (11,35 ml, 0,12 mol) est additionné goutte à goutte à une solution de 2-bromoéthanol (12,5g, 0,1 mol), de DMAP (1,22g), dans 125
20 ml de dichlorométhane. Le mélange est agité à température ambiante 12h., traité à l'eau et au dichlorométhane. La phase organique est lavée à l'eau, séchée sur sulfate de magnésium et concentrée à l'évaporateur rotatif et purifié par distillation. Liquide jaunâtre (94%).

25 b) 6-(3-(2-acétoxy-éthoxy)-5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphthalen-2-ylselanyl)-nicotinate d'éthyle

De manière analogue à l'exemple 51, par réaction de 477 mg (1,10 mmol) de 6-(3-hydroxy-5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphthalen-2-ylselanyl-nicotinate d'éthyle avec 396 mg (2,2 mmol) d'acétate de (2-bromoéthyle) et de
30 304 mg de carbonate de potassium dans la MEC (10ml), on obtient 545 mg (96%) d'une huile jaune.

RMN $^1\text{H}/\text{CDCl}_3$: 1,24 (s, 6H), 1,32 (s, 6H), 1,38 (t, 3H), 1,69 (s, 4H), 1,99 (s, 3H), 3,00 (t, 3H), 4,24 (t, 2H), 4,38 (q, 2H), 6,89 (d, 1H), 7,03 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 8,27 (dd, 1H), 8,83 (d, 1H).

5 **EXEMPLE 60 :**

Acide 6-(3-(2-hydroxy-éthoxy)-5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphthalen-2-ylselanyl)-nicotinique

De manière analogue à l'exemple 2, par réaction de 419 mg (0,81 mmol) de 6-[3-(2-acétoxy-éthoxy)-5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphthalen-2-ylselanyl]-nicotinate d'éthyle avec 320 mg (8 mmol) de soude dans un mélange THF/éthanol (4/4ml), on obtient 273 mg (75%) de poudre blanche. Tf : 170°C.

EXEMPLE 61 :

15 **4-(3-(2-acétoxy-éthoxy)-5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphthalen-2-ylselanyl)-benzoate d'éthyle**

De manière analogue à l'exemple 51, par réaction de 400 mg (0,93 mmol) de 4-(3-hydroxy-5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphthalen-2-ylselanyl)-benzoate d'éthyle avec 334 mg (2,2 mmol) d'acétate de (2-bromoéthyle) et de 257 mg de carbonate de potassium dans la MEC (10ml), on obtient 333 mg (69%) d'une huile jaune.

RMN $^1\text{H}/\text{CDCl}_3$: 1,16 (s, 6H), 1,29 (s, 6H), 1,38 (t, 3H), 1,59 (s, 4H), 1,99 (s, 3H), 4,16 (m, 2H), 4,29 à 4,40 (m, 4H), 6,82 (s, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,43 (d, 1H), 7,89 (d, 1H).

25 **EXEMPLE 62 :**

Acide 4-(3-(2-hydroxy-éthoxy)-5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphthalen-2-ylselanyl)-benzoïque

De manière analogue à l'exemple 2, par réaction de 322 mg (0,62 mmol) de 4-[3-(2-acétoxy-éthoxy)-5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphthalen-2-ylselanyl]-benzoate d'éthyle avec 250 mg (6,2 mmol) de soude dans un

mélange THF/éthanol (3/3ml), on obtient 226 mg (81%) de poudre blanche.
Tf : 197°C.

EXEMPLE 63 :

5 **4-(3-(2-chloro-éthoxy)-5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphthalen-2-ylselanyl)-benzoate d'éthyle**

De manière analogue à l'exemple 51, par réaction de 431 mg (1 mmol) de 4-(3-hydroxy-5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphthalen-2-ylselanyl)-benzoate d'éthyle avec 222 mg (1,5 mmol) 1-bromo-2-chloroéthyle et de 278 mg de
10 carbonate de potassium dans la MEC (20ml), on obtient 200 mg (40%) d'une huile jaune.

EXEMPLE 64 :

15 **4-[3-(2-iodo-éthoxy)-5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphthalen-2-ylselanyl]-benzoate d'éthyle**

Un mélange de 200 mg (0,4 mmol) de 4-[3-(2-chloroéthoxy)-5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphthalen-2-ylselanyl]-benzoate d'éthyle avec 607 mg (4 mmol) d'iodure de sodium dans la MEC (4ml), est chauffé au reflux 12h. Le milieu réactionnel est traité à l'eau et à l'éther éthylique. La phase
20 organique est lavée à l'eau, séchée sur sulfate de magnésium et concentrée à l'évaporateur rotatif. L'huile obtenue est remise en réaction dans les mêmes conditions. On obtient 159 mg (68%) d'un solide jaune. Pf=87°C.

EXEMPLE 65 :

25 **Acide 6-(3-Adamantan-1-yl-4-methoxy-phenylselanyl)-nicotinique**

Le produit est obtenu de manière analogue à l'exemple 7, à partir de 3-Adamantan-1-yl-4-méthoxy-phenyl disélénide et de 6-iodonicotinate d'éthyle.

RMN ¹H/THF D8: 1,79 (s, 6H), 2,04 (s, 3H), 2,13 (s, 6H), 3,89 (s, 3H), 6,93 (d, 1H), 7,02 (d, 1H), 7,52 à 7,55 (m, 2H), 7,91 (dd, 1H), 8,9 (d, 1H).

EXEMPLE 66 :**[6-(3,5,5,8,8-Pentamethyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalen-2-ylselanyl)-pyridin-3-yl]-methanol**

Dans un ballon et sous courant d'azote, on introduit 3 g (7 mmoles) de 6-(3,5,5,8,8-Pentamethyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalen-2-ylselanyl)-nicotinate d'éthyle 800 mg (20 mmoles) d'hydruce double de lithium et d'aluminium et 90 ml de THF. On chauffe à reflux pendant deux heures, refroidit le milieu réactionnel, hydrolyse l'excès d'hydruce et filtre le sel. Après évaporation du filtrat le résidu obtenu est recristallisé dans l'heptane. On recueille 1,36 g (50%) de [6-(3,5,5,8,8-Pentamethyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalen-2-ylselanyl)-pyridin-3-yl]-methanol de point de fusion 110-1°C.

EXEMPLE 67 :**N-Ethyl-6-(3,5,5,8,8-pentamethyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalen-2-ylselanyl)-nicotinamide**

(a) chlorure de 6-(3,5,5,8,8-pentaméthyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphtalen-2-ylselanyl)-nicotinoyl

Dans un ballon, on introduit 2 g (5 mmoles) d'acide 6-(3,5,5,8,8-pentaméthyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphtalen-2-ylselanyl)-nicotinique 20 ml de toluène 100 µl de DMF et 450 µl de chlorure de thionyle. On chauffe à reflux pendant une heure, évapore le milieu réactionnel. On recueille 100% de chlorure d'acide attendu qui sera utilisé tel quel dans la suite de la synthèse.

25(b) N-Ethyl-6-(3,5,5,8,8-pentamethyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalen-2-ylselanyl)-nicotinamide

Par réaction de 2,1 g (5 mmoles) du chlorure d'acide précédent avec 1 ml d'éthylamine (70% dans l'eau) dans 20 ml de THF, on obtient 2,02 g (95%) de l'amide attendu de point de fusion 218-20°C.

EXEMPLE 68 :

Morpholin-4-yl-[6-(3,5,5,8,8-pentamethyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalen-2-ylselanyl)-pyridin-3-yl]-methanone

Par réaction de 2,1 g (5 mmoles) du chlorure d'acide précédent avec 1 ml de morpholine dans 20 ml de THF, on obtient 2,17 g (93%) de l'amide attendu de point de fusion 147-8°C.

EXEMPLE 69 :

N-(4-Hydroxy-phenyl)-6-(3,5,5,8,8-pentamethyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalen-2-ylselanyl)-nicotinamide

Par réaction de 2,1 g (5 mmoles) du chlorure d'acide précédent avec 540 mg (5 mmoles) de 4-aminophenol dans 40 ml de THF en présence de 830 µl de triéthylamine, on obtient 2,35 g (96%) de l'amide attendu de point de fusion 223-25°C.

EXEMPLE 70 :

6-(3,5,5,8,8-Pentamethyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalen-2-ylselanyl)-pyridine-3-carbaldehyde

Par réaction de 890 mg (2,3 mmoles) de [6-(3,5,5,8,8-Pentamethyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalen-2-ylselanyl)-pyridin-3-yl]-methanol avec 1,12 g (3 mmoles) de pyridinium di chromate dans 90 ml de dichlorométhane, on obtient après filtration sur silice 600 mg (68%) de 6-(3,5,5,8,8-Pentamethyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalen-2-ylselanyl)-pyridine-3-carbaldehyde de point de fusion 150-2°C.

B. EXEMPLES DE FORMULATION

1) VOIE ORALE

(a) On prépare la composition suivante sous la forme d'un comprimé de 0,8 g

Composé de l'exemple 3	0,005 g
Amidon pré-gélatinisé	0,265 g

Cellulose microcristalline 0,300 g

Lactose 0,200 g

Stéarate de magnésium 0,030 g

Pour le traitement de l'acné, on administrera à un individu adulte 1 à 3
5 comprimés par jour pendant 3 à 6 mois selon la gravité du cas traité.

(b) On prépare une suspension buvable, destinée à être conditionnée en
ampoules de 5 ml

Composé de l'exemple 12 0,050 g

10 Glycérine 0,500 g

Sorbitol à 70 % 0,500 g

Saccharinate de sodium 0,010 g

Parahydroxybenzoate de méthyle 0,040 g

Arôme q.s.

15 Eau purifiée q.s.p. 5 ml

Pour le traitement de l'acné, on administrera à un individu adulte 1 ampoule par
jour pendant 3 mois selon la gravité du cas traité.

(c) On prépare la formulation suivante destinée à être conditionnée en
20 gélules :

Composé de l'exemple 5 0,025 g

Amidon de maïs 0,060 g

Lactose q.s.p. 0,300 g

Les gélules utilisées sont constituées de gélatine, d'oxyde de titane et d'un
25 conservateur.

Dans le traitement du psoriasis, on administrera à un individu adulte, 1 gélule
par jour pendant 30 jours.

30 2) VOIE TOPIQUE

(a) On prépare la crème Eau-dans-Huile non ionique suivante :

- Composé de l'exemple 23 0,100 g
- Mélange d'alcools de lanoline émulsifs,
de cires et d'huiles raffinés, vendu par
la Société BDF sous la dénomination
- 5 "Eucérine anhydre" 39,900 g
- Parahydroxybenzoate de méthyle 0,075 g
- Parahydroxybenzoate de propyle 0,075 g
- Eau déminéralisée stérile q.s.p. 100,000 g

10 Cette crème sera appliquée sur une peau psoriatique 1 à 2 fois par jour pendant 30 jours.

- (b) On prépare un gel en réalisant la formulation suivante :
- Composé de l'exemple 39 0,050 g
- Erythromycine base 4,000 g
- 15 Butylhydroxytoluène 0,050 g
- Hydroxypropylcellulose vendue
par la société Hercules sous le
nom de "KLUCEL HF" 2,000 g
- Ethanol (à 95°) q.s.p. 100,000 g

20 Ce gel sera appliqué sur une peau atteinte de dermatose ou une peau acnéique 1 à 3 fois par jour pendant 6 à 12 semaines selon la gravité du cas traité.

- (c) On prépare une lotion antiséborrhéique en procédant au mélange des
25 ingrédients suivants :

Composé de l'exemple 6 0,030 g

Propylène glycol 5,000 g

Butylhydroxytoluène 0,100 g

Ethanol (à 95°) q.s.p. 100,000 g

30

Cette lotion sera appliquée deux fois par jour sur un cuir chevelu séborrhéique et on constate une amélioration significative dans un délai compris entre 2 et 6 semaines.

- 5 (d) On prépare une composition cosmétique contre les effets néfastes du soleil en procédant au mélange des ingrédients suivants :

	Composé de l'exemple 59	1,000 g
	Benzylidène camphre	4,000 g
	Triglycérides d'acides gras	31,000 g
10	Monostéarate de glycérol	6,000 g
	Acide stéarique	2,000 g
	Alcool cétylique	1,200 g
	Lanoline	4,000 g
	Conservateurs	0,300 g
15	Propylène glycol	2,000 g
	Triéthanolamine	0,500 g
	Parfum	0,400 g
	Eau déminéralisée q.s.p.	100,000 g

- 20 Cette composition sera appliquée quotidiennement, elle permet de lutter contre le vieillissement photo-induit.

- (e) On prépare la crème Huile dans l'Eau non ionique suivante :

	Composé de l'exemple 16	0,500 g
25	Vitamine D3	0,020 g
	Alcool cétylique	4,000 g
	Monostéarate de glycérol	2,500 g
	Stéarate de PEG 50	2,500 g
	Beurre de Karité	9,200 g
30	Propylène glycol	2,000 g
	Parahydroxybenzoate de méthyle	0,075 g
	Parahydroxybenzoate de propyle	0,075 g

Eau déminéralisée stérile q.s.p..... 100,000 g

Cette crème sera appliquée sur une peau psoriatique 1 à 2 fois par jour pendant 30 Jours.

5

(f) On prépare un gel topique en procédant au mélange des ingrédients suivants :

	Composé de l'exemple 4	0,050 g
	Ethanol	43,000 g
10	α -tocophérol	0,050 g
	Polymère carboxyvinyle vendu sous la dénomination "Carbopol 941" par la société "Goodrich"	0,500 g
15	Triéthanolamine en solution aqueuse à 20 % en poids.....	3,800 g
	Eau	9,300 g
	Propylène glycol qsp	100,000 g

20 Ce gel sera appliqué dans le traitement de l'acné 1 à 3 fois par jour pendant 6 à 12 semaines selon la gravité du cas traité.

(g) On prépare une lotion capillaire anti-chute et pour la repousse des cheveux en procédant au mélange des ingrédients suivants :

	Composé de l'exemple 31	0,05 g
25	Composé vendu sous la dénomination "Minoxidil"	1,00 g
	Propylène glycol	20,00g
	Ethanol	34,92 g
	Polyéthylèneglycol (masse moléculaire = 400)	40,00 g
30	Butylhydroxyanisole.....	0,01 g
	Butylhydroxytoluène	0,02 g

Eau qsp 100,00 g

On appliquera cette lotion 2 fois par jour pendant 3 mois sur un cuir chevelu ayant subi une chute de cheveu importante.

5

(h) On prépare une crème anti-acnéique en procédant au mélange des ingrédients suivants :

	Composé de l'exemple 7	0,050 g
	Acide rétinoïque.....	0,010 g
10	Mélange de stéarates de glycérol et de polyéthylène glycol (75 moles) vendu sous le nom de "Gelot 64" par la société "GATTEFOSSE".....	15,000 g
	Huile de noyau polyoxyéthylénée à 6 moles d'oxyde d'éthylène vendue sous le nom de "Labrafil M2130 CS" par la société "GATTEFOSSE".....	8,000 g
15	Perhydrosqualène	10,000 g
	Conservateurs.....	qs
	Polyéthylèneglycol (masse moléculaire = 400).....	8,000 g
	Sel disodique de l'acide éthylène-diamine tétracétique	0,050 g
20	Eau purifiée qsp.....	100,000g

Cette crème sera appliquée sur une peau atteinte de dermatose ou une peau acnéique 1 à 3 fois par jour pendant 6 à 12 semaines.

25 (i) On prépare une crème huile dans l'eau en réalisant la formulation suivante :

	Composé de l'exemple 43	0,020 g
	17-valérate de bétaméthasone.....	0,050 g
	S-carboxyméthyl cystéine.....	3, 000 g
30	Stéarate de polyoxyéthylène (40 moles d'oxyde d'éthylène) vendu sous le nom de "Myrj 52" par la société "ATLAS"	4,000 g
	Monolaurate de sorbitan, polyoxyéthylène à 20 moles d'oxyde d'éthylène vendu sous le nom de "Tween 20"	

	par la société "ATLAS"	1,800 g
	Mélange de mono et distéarate de glycérol vendu sous la dénomination de "Géléol" par la société "GATTEFOSSE"	4,200 g
5	Propylène glycol	10,000 g
	Butylhydroxyanisole	0,010 g
	Butylhydroxytoluène	0,020 g
	Alcool cétostéarylique	6,200 g
	Conservateurs	q.s.
10	Perhydrosqualène	18,000 g
	Mélange de triglycérides caprylique-caprique vendu sous la dénomination de "Miglyol 812" par la société "DYNAMIT NOBEL"	4,000 g
	Triéthanolamine (99 % en poids)	2,500 g
15	Eau q.s.p.	100,000g

Cette crème sera appliquée 2 fois par jour sur une peau atteinte de dermatose pendant 30 jours.

20 (j) On prépare la crème de type huile dans l'eau suivante :

	Acide lactique	5,000 g
	Composé de l'exemple 1	0,020 g
25	Stéarate de polyoxyéthylène (40 moles d'oxyde d'éthylène) vendu sous le nom de "Myrj 52" par la société "ATLAS"	4,000 g
	Monolaurate de sorbitan, polyoxyéthylène à 20 moles d'oxyde d'éthylène vendu sous le nom de Tween 20" par la société "ATLAS"	1,800 g
30	Mélange de mono et distéarate de glycérol vendu sous la dénomination de "Geleol" par la société "GATTEFOSSE" .	4,200 g
	Propylène glycol	10,000 g
	Butylhydroxyanisole	0,010 g

	Butylhydroxytoluène	0,020 g
	Alcool cétostéarylique.....	6,200 g
	Conservateurs	q.s.
	Perhydrosqualène	18,000 g
5	Mélange de triglycérides caprylique-caprique vendu sous la dénomination de "Miglyol 812" par la société "DYNAMIT NOBEL"	4,000 g
	Eau	q.s.p
	100,000g

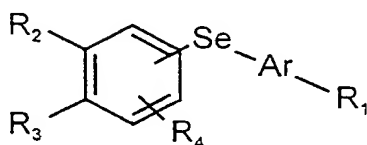
10

Cette crème sera appliquée 1 fois par jour, elle aide à lutter contre le vieillissement qu'il soit photo-induit ou chronologique.

REVENDICATIONS

1/ Composés, caractérisés par le fait qu'ils répondent à la formule générale

5 (I) suivante :



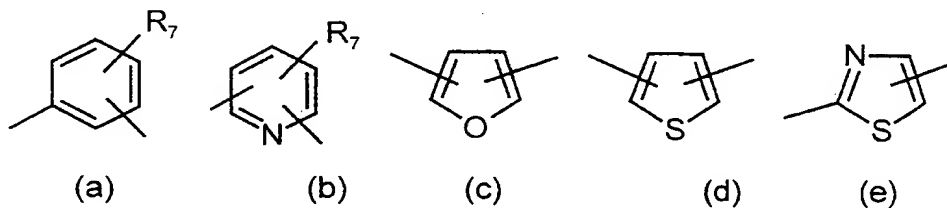
(I)

10 dans laquelle :

- R_1 représente : (i) le radical $-CH_3$
- (ii) le radical $-CH_2-O-R_5$
- (iii) le radical $-COR_6$

R_5 et R_6 ayant les significations données ci-après,

15 - Ar représente un radical choisi parmi les radicaux de formules (a)-(e) suivantes



R_7 ayant la signification donnée ci-après,

20

- R_2 et R_3 identiques ou différents indépendamment représentent un radical choisi parmi :

- (i) un atome d'hydrogène,
- (ii) un radical choisi parmi les radicaux tertibutyle, 1-méthylcyclohexyl,
- 25 ou 1-Adamantyl,
- (iii) un radical $-OR_8$, R_8 ayant la signification donnée ci-après,
- (iv) un radical polyéther,

étant entendu qu'au moins un des radicaux R_2 ou R_3 représentent un radical (ii),

- R_2 et R_3 pris ensemble peuvent former avec le cycle aromatique adjacent un cycle saturé à 5 ou 6 chaînons éventuellement substitué par des groupes méthyles et / ou éventuellement interrompu par un atome d'oxygène ou de soufre,

- R_4 représente un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un radical alkyle inférieur, un radical OR_9 , un radical polyéther, ou un radical COR_{10} .

R_9 et R_{10} ayant les significations données ci-après,

- R_5 représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle inférieur, ou un radical COR_{11}

R_{11} ayant la signification donnée ci-après,

- R_6 représente un radical choisi parmi :

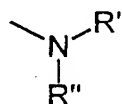
(i) un atome d'hydrogène,

(ii) un radical alkyle inférieur,

(iii) un radical OR_{12}

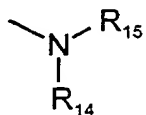
R_{12} ayant la signification donnée ci-après,

(iv) un radical de formule



R' et R'' ayant les significations données ci-après,

- R_7 représente un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un radical alkyle inférieur, un radical nitro, un radical OR_{13} , un radical polyéther ou un radical



R_{13} , R_{14} , R_{15} ayant les significations données ci-après,

- R_8 représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle inférieur, un radical aryle éventuellement substitué, un radical aralkyle éventuellement substitué, un radical monohydroxyalkyle ou polyhydroxyalkyle, ou un radical acyle inférieur,

- R_9 représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle inférieur, un radical aryle éventuellement substitué, un radical aralkyle éventuellement substitué, un

radical monohydroxyalkyle ou polyhydroxyalkyle, un radical acyle inférieur, un radical $-(CH_2)_n-COOR_{16}$, ou un radical $-(CH_2)_n-X$,

n, R_{16} et X ayant les significations données ci-après,

- 5 - R_{10} et R_{11} , identiques ou différents, représentent un radical alkyle inférieur,
- R_{12} représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle inférieur, un radical aryle ou aralkyle éventuellement substitué, un radical monohydroxyalkyle ou un radical polyhydroxyalkyle,
- R' et R'' , identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène, un
10 radical alkyle inférieur, un radical aryle éventuellement substitué, ou un reste d'acide aminé,
ou encore R' et R'' pris ensemble peuvent former avec l'atome d'azote un hétérocycle,
- R_{13} représente un atome d'hydrogène, ou un radical alkyle inférieur,
15 - R_{14} et R_{15} , identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène, ou un radical alkyle inférieur,
- R_{16} représente un atome d'hydrogène, ou un radical alkyle inférieur,
- n représente un entier compris entre 1 et 12 inclus,
- X représente un atome d'halogène,
20 et les isomères optiques et géométriques desdits composés de formule (I) ainsi que leurs sels.

2/ Composés selon la revendication 1, caractérisés par le fait qu'ils se présentent sous forme de sels d'un métal alcalin ou alcalino-terreux, de zinc,
25 d'une amine organique ou d'un acide minéral ou organique.

3/ Composés selon l'une des revendications 1 ou 2, caractérisés par le fait que les radicaux alkyles inférieurs sont choisis parmi les radicaux méthyle, éthyle, isopropyle, butyle, ou tertiobutyle.

30

4/ Composés selon l'une des revendications précédentes, caractérisés en ce que les radicaux monohydroxyalkyles correspondent à des radicaux présentant

2 ou 3 atomes de carbone, notamment un radical 2-hydroxyéthyle, 2-hydroxypropyle ou 3-hydroxypropyle, le radical monohydroxyalkyle pouvant être protégé sous forme d'acétyle ou de tert-butyldiméthylsilyle.

5

5/ Composés selon l'une des revendications précédentes, caractérisés en ce que les radicaux polyhydroxyalkyles sont choisis parmi les radicaux 2,3-dihydroxypropyle, 2,3,4-trihydroxybutyle, 2,3,4,5-tétrahydroxypentyle ou le reste du pentaérythritol, les groupes hydroxyles pouvant être protégés sous forme d'acétyles ou de tert-butyldiméthylsilyles.

10

6/ Composés selon l'une des revendications précédentes, caractérisés en ce que les radicaux aryles correspondent à un radical phényle, éventuellement substitué par au moins un halogène, un hydroxyle, ou une fonction nitro.

15

7/ Composés selon l'une des revendications précédentes, caractérisés en ce que les radicaux aralkyles sont choisis parmi le radical benzyle ou phénéthyle éventuellement substitués par au moins un halogène, un hydroxyle, une fonction nitro.

20

8/ Composés selon l'une des revendications précédentes, caractérisés en ce que les radicaux acyles inférieurs sont choisis parmi le radical acétyle ou le radical propionyle.

25

9/ Composés selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisés en ce que les radicaux polyéthers sont choisis parmi les radicaux méthoxyméthyl éther, méthoxyéthoxyméthyl éther ou méthylthiométhyl éther.

30

10/ Composés selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisés en ce que les restes d'acide aminé sont choisis dans le groupe constitué par les restes dérivant de la lysine, de la glycine ou de l'acide aspartique.

- 11/ Composés selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisés en ce que les radicaux hétérocycliques sont choisis dans le groupe
5 constitué par les radicaux pipéridino, morpholino, pyrrolidino ou pipérazino, éventuellement substitués en position 4 par un radical alkyle en C₁-C₆ ou par un mono- ou polyhydroxyalkyle.
- 12/ Composés selon la revendication 1, caractérisés par le fait qu'ils sont pris,
10 seuls ou en mélanges, dans le groupe constitué par :
- 4-(3,5,5,8,8-Pentamethyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalen-2-ylselanyl)-benzoate d'ethyle,
acide 4-(3,5,5,8,8-Pentamethyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalen-2-ylselanyl)-benzoïque,
15 6-(3,5,5,8,8-Pentamethyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalen-2-ylselanyl)-nicotinate d'ethyle,
acide 6-(3,5,5,8,8-pentaméthyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphtalen-2-ylselanyl)-nicotinique,
6-(5,5,8,8-Tetramethyl-3-propoxy-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalen-2-ylselanyl)-
20 nicotinate d'ethyle,
acide 6-(5,5,8,8-Tetramethyl-3-propoxy-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalen-2-ylselanyl)-nicotinique,
acide 3-(4-tert-Butyl-phenylselanyl)-benzoïque,
acide 6-(4-tert-Butyl-phenylselanyl)-nicotinique,
25 acide 4-(4-tert-Butyl-phenylselanyl)-benzoïque,
acide 4-(4,4-Dimethyl-thiochroman-8-ylselanyl)-benzoïque,
acide 3-(4,4-Dimethyl-thiochroman-8-ylselanyl)-benzoïque,
acide 6-(4,4-Dimethyl-thiochroman-8-ylselanyl)-nicotinique,
acide 4-(5,5,8,8-Tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalen-2-ylselanyl)-
30 benzoïque,
acide 3-(5,5,8,8-Tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalen-2-ylselanyl)-benzoïque,

- acide 6-(5,5,8,8-Tetraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphthalen-2-ylselanyl)-nicotinique,
- acide 4-[5-Adamantan-1-yl-4-(2-méthoxy-éthoxyméthoxy)-2-méthylphénylselanyl]
- 5 -benzoïque,
- acide 3-[5-Adamantan-1-yl-4-(2-méthoxy-éthoxyméthoxy)-2-méthylphénylselanyl]
- benzoïque,
- acide 6-(4-Méthoxyéthoxyméthoxy-5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-
- 10 naphthalen-2-ylselanyl)-nicotinique,
- acide 3-(4-Méthoxyéthoxyméthoxy-5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphthalen-2-ylselanyl)-benzoïque,
- acide 4-(4-Méthoxyéthoxyméthoxy-5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphthalen-2-ylselanyl)-3-méthoxy-benzoïque,
- 15 acide 3-(4-Méthoxyéthoxyméthoxy-5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphthalen-2-ylselanyl)-4-méthoxy-benzoïque,
- acide 6-(4-Méthoxyméthoxy-5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphthalen-2-ylselanyl)-nicotinique,
- acide 6-(3-Méthoxyéthoxyméthoxy-5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-
- 20 naphthalen-2-ylselanyl)-nicotinique,
- acide 2-(3-Méthoxyéthoxyméthoxy-5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphthalen-2-ylselanyl)-nicotinique,
- acide 4-(3-Méthoxyéthoxyméthoxy-5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphthalen-2-ylselanyl)-benzoïque,
- 25 acide 3-(3-Méthoxyéthoxyméthoxy-5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphthalen-2-ylselanyl)-benzoïque,
- acide 6-(3,5-Di-tert-butyl-2-méthoxyméthoxy-phénylselanyl)-nicotinique,
- acide 2-(3,5-Di-tert-butyl-2-méthoxyméthoxy-phénylselanyl)-nicotinique,
- acide 4-(3,5-Di-tert-butyl-2-méthoxyméthoxy-phénylselanyl)-benzoïque,
- 30 acide 3-(3,5-Di-tert-butyl-2-méthoxyméthoxy-phénylselanyl)-benzoïque,
- acide 6-[4-adamantan-1-yl-3-benzyloxy-phénylsélenalyl]-nicotinique,
- acide 6-(3,5-Di-tert-butyl-2-benzyloxy-phénylselanyl)-nicotinique,

- acide 3-méthoxy-4-(4-benzyloxy-5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthylnaphtalen-2-ylsélanyl)-benzoïque,
- acide 4-(4-benzyloxy-5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthylnaphtalen-2-ylsélanyl)-benzoïque,
- 5 acide 6-(4-benzyloxy-5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthylnaphtalen-2-ylsélanyl)-nicotinique,
- acide 3-méthoxy-4-(3-benzyloxy-5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthylnaphtalen-2-ylsélanyl)-benzoïque,
- acide 6-(3-benzyloxy-5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthylnaphtalen-2-ylsélanyl)-nicotinique,
- 10 acide 4-(3-hexyloxy-5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthylnaphtalen-2-ylsélanyl)-3-méthoxy-benzoïque,
- acide 6-(3-hexyloxy-5,6,7,8-tétrahydro-5,5,8,8-tétraméthylnaphtalen-2-ylsélanyl)-nicotinique,
- 15 acide 4-(5-adamantan-1-yl-4-benzyloxy-2-méthyl-phenylsélanyl)-benzoïque,
- acide 6-[3-(5-Hydroxy-pentyloxy)-5,5,8,8-tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalen-2-ylsélanyl]-nicotinique,
- 4-(5,5,8,8-Tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalen-2-ylsélanyl)-benzoate d'éthyle,
- 20 4-(3-Méthoxyéthoxyméthoxy-5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphthalen-2-ylsélanyl)-benzoate d'éthyle,
- 4-(3-Hydroxy-5,5,8,8-tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalen-2-ylsélanyl)-benzoate d'éthyle,
- acide 4-(3-Hydroxy-5,5,8,8-tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalen-2-ylsélanyl)
- 25 -benzoïque,
- 6-(3-Méthoxyéthoxyméthoxy-5,5,8,8-tétraméthyl-5,6,7,8-tétrahydro-naphthalen-2-ylsélanyl)-nicotinate d'éthyle,

- 6-(3-Hydroxy-5,5,8,8-tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalen-2-ylselanyl)-
nicotinate d'éthyle,
acide 6-(3-Hydroxy-5,5,8,8-tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalen-2-
ylselanyl)
- 5 -nicotinique,
6-[3-(3-Ethoxycarbonyl-propoxy)-5,5,8,8-tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydro-
naphthalen-2-ylselanyl]-nicotinate d'éthyle,
acide 6-[3-(3-Carboxy-propoxy)-5,5,8,8-tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydro-
naphthalen
- 10 -2-ylselanyl]- nicotinique,
4-[3-(3-Ethoxycarbonyl-propoxy)-5,5,8,8-tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydro-
naphthalen-2-ylselanyl]-benzoate d'éthyle,
acide 4-[3-(3-Carboxy-propoxy)-5,5,8,8-tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydro-
naphthalen
- 15 -2-ylselanyl]- benzoïque,
4-[3-(7-Methoxycarbonyl-heptyloxy)-5,5,8,8-tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydro-
naphthalen-2-ylselanyl]-benzoate d'éthyle,
acide 4-[3-(7-Carboxy-heptyloxy)-5,5,8,8-tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydro-
naphthalen-2-ylselanyl]- benzoïque,
- 20 6-[3-(7-Methoxycarbonyl-heptyloxy)-5,5,8,8-tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydro-
naphthalen-2-ylselanyl]-nicotinate d'éthyle,
acide 6-[3-(7-Carboxy-heptyloxy)-5,5,8,8-tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydro-
naphthalen-2-ylselanyl]- nicotinique,
- 25 6-[3-(2-Acetoxy-ethoxy)-5,5,8,8-tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalen-2-
ylselanyl]- nicotinate d'éthyle,
acide 6-[3-(2-Hydroxy-ethoxy)-5,5,8,8-tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydro-
naphthalen-2-ylselanyl]- nicotinique,
- 30 4-[3-(2-Acetoxy-ethoxy)-5,5,8,8-tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalen-2-
ylselanyl]-benzoate d'éthyle,
acide 4-[3-(2-Hydroxy-ethoxy)-5,5,8,8-tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydro-
naphthalen-2-ylselanyl]-benzoïque,
acide 6-(3-Adamantan-1-yl-4-methoxy-phenylselanyl)-nicotinique,

- [6-(3,5,5,8,8-Pentamethyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalen-2-ylselanyl)-pyridin-3-yl]-methanol,
N-Ethyl-6-(3,5,5,8,8-pentamethyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalen-2-ylselanyl)-nicotinamide,
5 Morpholin-4-yl-[6-(3,5,5,8,8-pentamethyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalen-2-ylselanyl)-pyridin-3-yl]-methanone,
N-(4-Hydroxy-phenyl)-6-(3,5,5,8,8-pentamethyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalen-2-ylselanyl)-nicotinamide,
6-(3,5,5,8,8-Pentamethyl-5,6,7,8-tetrahydro-naphthalen-2-ylselanyl)-pyridine-3-
10 carbaldehyde,

- 13/ Composés selon la revendication 1, caractérisés par le fait qu'ils présentent l'une au moins l'une des, et de préférence toutes les,
15 caractéristiques suivantes :

- R₁ représente un radical COR₆
- Ar représente un radical de formule (a) ou (b)
- R₂ ou R₃ représentent un radical adamantyle ou R₂ et R₃ pris ensemble forment avec le cycle aromatique adjacent un cycle saturé à 5 ou 6 chaînons
20 éventuellement substitué par des groupes méthyle et / ou éventuellement interrompu par un atome d'oxygène ou de soufre.

- 14/ Composés selon l'une quelconque des revendications précédentes pour une utilisation comme médicament.

25

- 15/ Composés selon la revendication 14 pour une utilisation comme médicament destiné au traitement des affections dermatologiques liées à un désordre de la kératinisation portant sur la différenciation et sur la prolifération notamment pour traiter les acnés vulgaires, comédoniennes, polymorphes,
30 rosacées, les acnés nodulokystiques, conglobata, les acnés séniles, les acnés secondaires telles que l'acné solaire, médicamenteuse ou professionnelle; pour traiter d'autres types de troubles de la kératinisation, notamment les ichtyoses,

les états ichtyosiformes, la maladie de Darier, les kératodermies palmoplantaires, les leucoplasies et les états leucoplasiformes, le lichen cutané ou muqueux (buccal); pour traiter d'autres affections dermatologiques liées à un trouble de la kératinisation avec une composante inflammatoire et/ou immuno-allergique et, notamment, toutes les formes de psoriasis qu'il soit cutané, muqueux ou unguéal, et même le rhumatisme psoriatique, ou encore l'atopie cutanée, telle que l'eczéma ou l'atopie respiratoire ou encore l'hypertrophie gingivale; les composés peuvent également être utilisés dans certaines affections inflammatoires ne présentant pas de trouble de la kératinisation; pour traiter toutes les proliférations dermiques ou épidermiques qu'elles soient bénignes ou malignes, qu'elles soient ou non d'origine virale telles que les verrues vulgaires, les verrues planes et l'épidermodysplasie verruciforme, les papillomatoses orales ou florides et les proliférations pouvant être induites par les ultra-violets notamment dans le cas des épithélioma baso et spinocellulaires; pour traiter d'autres désordres dermatologiques tels que les dermatoses bulleuses et les maladies du collagène; pour traiter certains troubles ophtalmologiques, notamment les cornéopathies; pour réparer ou lutter contre le vieillissement de la peau, qu'il soit photoinduit ou chronologique ou pour réduire les pigmentations et les kératoses actiniques, ou toutes pathologies associées au vieillissement chronologique ou actinique; pour prévenir ou guérir les stigmates de l'atrophie épidermique et/ou dermique induite par les corticostéroïdes locaux ou systémiques, ou tout autre forme d'atrophie cutanée, pour prévenir ou traiter les troubles de la cicatrisation ou pour prévenir ou réparer les vergetures; pour favoriser la cicatrisation, pour lutter contre les troubles de la fonction sébacée tels que l'hyperséborrhée de l'acné ou la séborrhée simple; pour le traitement ou la prévention des états cancéreux ou précancéreux, plus particulièrement les leucémies promyélocytaïres; pour le traitement d'affections inflammatoires telles que l'arthrite, pour le traitement de toute affection d'origine virale au niveau cutané ou général; pour la prévention ou le traitement de l'alopecie; pour le traitement d'affections dermatologiques à composante immunitaire; pour le traitement d'affections du système cardiovasculaire telles que l'artériosclérose,

l'hypertension, le diabète non-insulino dépendant ainsi que l'obésité, pour le traitement de désordres cutanés dus à une exposition aux rayonnements U.V..

5 16/ Composition pharmaceutique, caractérisée par le fait qu'elle comprend, dans un support pharmaceutiquement acceptable, au moins l'un des composés tels que définis à l'une quelconque des revendications 1 à 13.

10 17 Composition selon la revendication 16, caractérisée en ce que la concentration en composé(s) selon l'une des revendications 1 à 13 est comprise entre 0,001 % et 5 % en poids par rapport à l'ensemble de la composition.

15 18/ Composition cosmétique, caractérisée par le fait qu'elle comprend, dans un support cosmétiquement acceptable, au moins l'un des composés tels que définis à l'une quelconque des revendications 1 à 13.

20 19/ Composition selon la revendication 18, caractérisée en ce que la concentration en composé(s) selon l'une des revendications 1 à 13 est comprise entre 0,001 % et 3 % en poids par rapport à l'ensemble de la composition.

20/ Utilisation d'une composition cosmétique telle que définie à l'une des revendications 18 ou 19 pour l'hygiène corporelle ou capillaire.

1/1

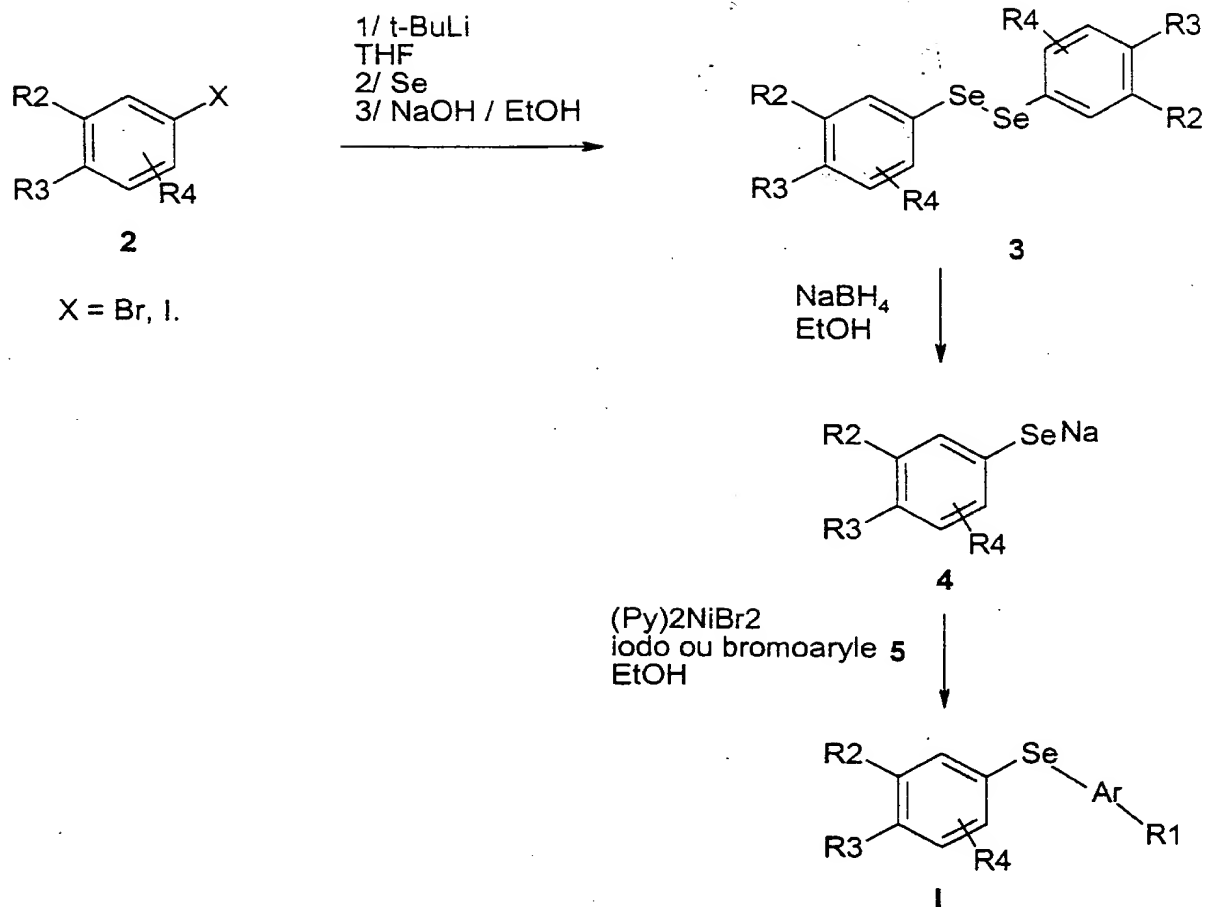
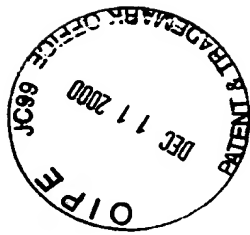


FIGURE 1

528 Rec'd PPTO 11 DEC 2000



THIS PAGE BLANK (USPTO)